VOL. 110
APRILIE - IUNIE
2006
ISSN: 0048-7848
Nr. 2

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

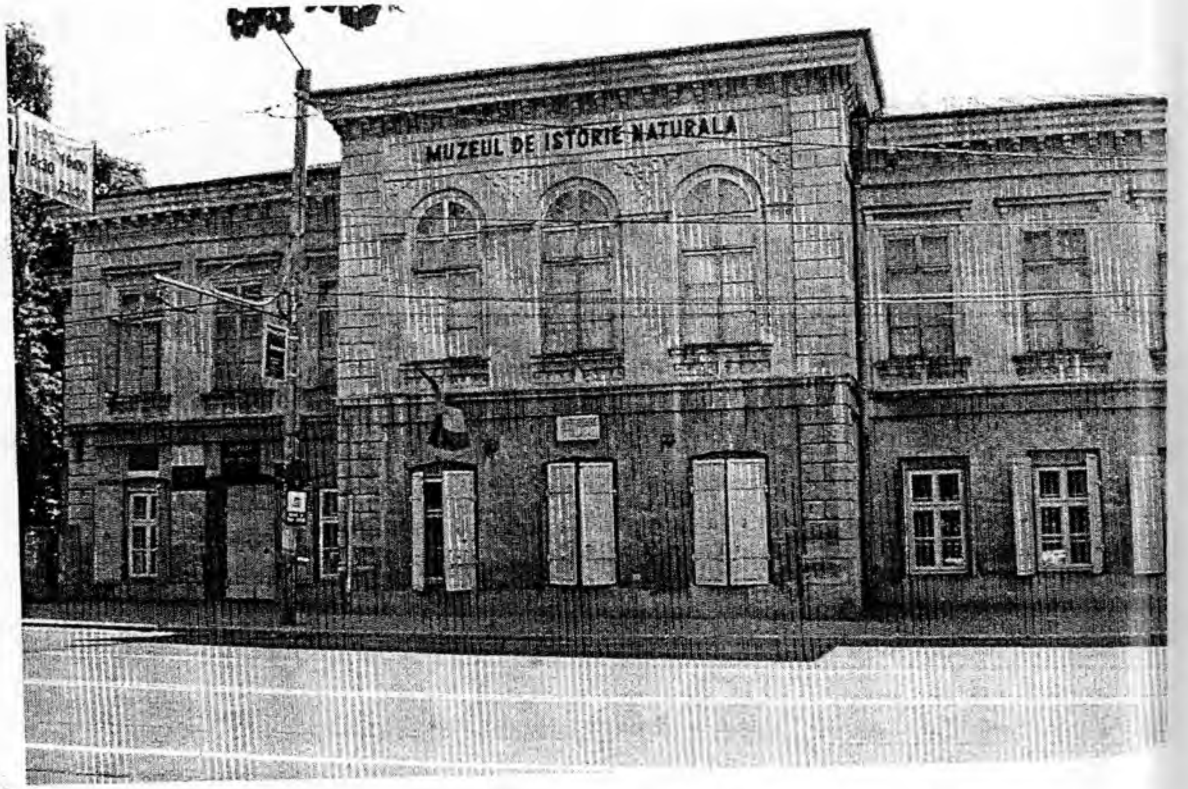
A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI

SEMPER ALTIUS

Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în **MEDLINE**

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887, primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887, the first issue come out in January.



Sediul Societății de Medici şi Naturalişti Iaşi

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
VASILE BURLUI, DAN PLETEA, VALERIU RUSU,
EUGEN TÂRCOVEANU, FLORIN TOPOLICEANU, EUSEBIE ZBRANCA

SECRETAR
ION POEATĂ

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
LIVIU DRUGUŞ, CONSTANTIN FĂTU, DAN MÂRŢU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
I. Apostol
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Doina Azoicăi
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Elena Butnaru
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
Gh. Costăchescu
Carmen Elena Cotrutz
C. Cotrutz
D. Costin
V. Diaconescu
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Viorica Gavăt
V. Gorduza
Mariana Graur
M. Grigoraş
J. Hurjui
N. Ianovici
Gr. Mihalache
T. Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
D. Mârţu
O.C. Mungiu
M. Nechifor
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Monica Plăhteanu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
Felicia Ştefanache
M. Zamfir
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Doina AZOICĂI, Adrian COVIC, Gabriel UNGUREANU

Secretar de redacţie
Lucian Laurenţiu INDREI

Redactori
Secţiunea MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE
Mihaela MUNTEANU, Corina DIMA-COZMA, Simona MANEA,
Alina CANTEMIR, Camelia COJOCARIU, Ioana URSACHE
Secţiunea CHIRURGIE
Emil ANTON, Radu DĂNILĂ, Radu MOLDOVANU
Secţiunea ŞTIINŢE FUNDAMENTALE
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Carmen Lăcrămioara ZAMFIR
Secţiunea MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR
Carmen PÂNZARU, Florin Dumitru PETRARIU
Secţiunea MEDICINĂ DENTARĂ
Irina-Draga CĂRUNTU, Gianina IOVAN
Secţiunea FARMACIE
Anca MIRON, Cristina Gabriela TUCHILUŞ
Secţiunea BIOINGINERIE
Alexandru Dan CIOCHINĂ, Gheorghe IACOB

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALA
Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
700098 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 110/2006, Nr. 2

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, 700098
Cont Banca Comercială Română filiala Iaşi RO53RNCB3200000013590001
Telefon 0232-216772; e-mail: rev_med_chir@yahoo.com

SUMAR

EDITORIAL

Irina Draga Căruntu: Performanţele universităţilor româneşti şi clasamentul Shanghai ... 257

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

Cristina Gavrilovici, O. Brumariu, A.G. Dimitriu, A. Covic: Complianţa vasculară în hipertensiunea arterială la copil ... 259

Elena Rezuş, C. Rezuş, Anca Răşcanu, Raluca Bârzoi, Rodica Chiriac: Trombocitopenii corticorezistente în bolile ţesutului vasculo-conjunctiv ... 267

ARTICOLE ORIGINALE

Anca Trifan, C. Stanciu, Elena Toader, Maria Creţu: Place de la videocapsule endoscopique dans maladie de Crohn ... 275

Alina Pleşa, Anişoara Iordache, Anca Agravriloaie: Consideraţii diagnostice în rectocolita ulcero-hemoragică ... 282

C. Barbu, A. Roman, R. Rotaru, S. Fica: Rolul fosfatazei alcaline totale şi al calciuriei în determinarea riscului de fractură la femei cu osteoporoză de postmenopauză 291

Klara Brânzaniuc, Z. Sárkány, Sanda Maria Copotoiu, M. Măruşteri, L. Azamfirei, Boér Kinga, I. Balásházy: Investigarea posibilităţii de a individualiza terapia cu aerosoli cu ajutorul modelului pulmonar stochastic ... 295

Liliana Tuţă, M. Onciu, F. Voinea: Studiu epidemiologic al insuficienţei renale cronice în judeţul Constanţa ... 299

Letiţia Doina Duceac, Cristiana Dragomir, Aurica Rugină, Luminiţa Smaranda Iancu, Laura Florescu, Magdalena Buhuş, Alina Murgu, Magdalena Irimia: Consideraţii clinico-epidemiologice privind implicarea patologiei neonatale în inducerea astmului bronşic la copil ... 305

Mihaela Munteanu, Florentina Cucer, Codruţa Haliţchi, R. Muller, O. Brumariu: Infecţia TBC la copiii cu boli renale cronice ... 309

CAZURI CLINICE

Monica Pop, Alina Mureşan, Ruxandra Râjnoveanu, Milena Man: Hidatidoza pulmonară - probleme de diagnostic ... 314

L. Macovei, Mihaela Malanca, Mihaela Bărbieru, Daniela Pavel, Gabriela Omete, I. Nedelciuc, Cătălina Arsenescu-Georgescu, G.I.M. Georgescu: Infarctul miocardic acut - o posibilă complicaţie în policitemia vera. Prezentare de caz ... 319

Ioana Dana Alexa, Mihaela Simona Stoica, Oana Paraschiv, R.I. Rusu: Manifestări neuropsihice în lupusul eritematos sistemic ... 322

CHIRURGIE

ACTUALITĂŢI

G. Asimakopoulos: Pregnancy and Liver Disease ... 326

ARTICOLE ORIGINALE

E. Târcoveanu, Şt. Georgescu, Cr. Lupaşcu, C. Bradea, Felicia Crumpei, R. Moldovanu, A. Vasilescu: Chirurgia laparoscopică a ficatului. Consideraţii asupra 92 cazuri ... 334

C. Pricop, Rodica Radu, E. Dabija, G. Veisa, A. Cristea : Litotriţia extracorporeală la pacienţii cu tulburări de ritm. Experienţa Clinicii Urologice Iaşi 347
Cristina Maria Carp, C. Dinu : Algoritmi de (des)compunere utili în audiologie când există mai multe surse de zgomot 351
Diana Ţurcanu, D. Mârţu, E. Dalhoff, A.W. Gummer : Laser Doppler vibrometria - un nou instrument pentru diagnosticarea hipoacuziei cu timpan închis 357

CAZURI CLINICE

Luminiţa Chiuţu, E. Georgescu, Elena Ioniţă, I. Osman, R. Nemeş, Ana Maria Handabureac : Volatile Induction and Maintenance of Anesthesia (VIMA) with Sevoflurane for Surgical Treatment of the Choanal Atresia in Newborn ... 367
R. Moldovanu, Cr. Lupaşcu, Cătălina Maria Moldovanu, G. Dimofte, B. Ţuţuianu, E. Târcoveanu, Felicia Crumpei, D. Ferariu, Laurrette Cozma, A. Vasilescu, V. Filip, N. Vlad : Tumora gastrică stromală. Prezentare de caz 372
Carmen Mihalache, Şt. Mihalache : Aspecte clinice ale stenozelor esofagiene postcaustice. Consideraţii pe 116 cazuri 377
G. Stătescu, I. Şerban, Emilia Dobreanu : Peritonită neglijată de cauză rară : carcinoid atipic 381

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ACTUALITĂŢI

I. Haulică, W. Bild, Daniela Boişteanu : Biosynthesis and Physio-pharmacological Actions of Angiotensin Peptides : 2. Physio-pharmacological Properties 384
Cornelia Amălinei : Interacţiunea reciprocă epitelio-stromală în prostata normală şi neoplazică 391
M.D. Scutariu, Corina Ciupilan : Principalii factori teratogeni la nivelul feţei 399

ARTICOLE ORIGINALE

Elena Petrescu-Dănilă, Pia-Manuela Voicu, M. Poiţelea, B. Stoica, Raluca Stănescu, M. Rusu : Method for Protein Tagging in *Schizosaccharomyces pombe* 403
R. Ciorap, D. Arotăriţei, C. Corciovă, Fl. Topoliceanu : Optimizare multiobiectiv a controlerelor fuzzy în recuperarea neuro-musculară 409

MEDICINĂ DENTARĂ

ACTUALITĂŢI

Raluca Dragomir, I. Dănilă : Proceduri diagnostice în traumatismele dento-parodontale .. 417
Monica Mihaela Scutariu, Maria Voroneanu : Actualităţi privind factorii de risc în cancerul de debut al cavităţii orale 425

ARTICOLE ORIGINALE

Maria Ursache, Irina Grădinaru, M. Nechifor, B. Cherciu-Ciubotaru : Implicaţii ale xerostomiei în dishomeostazia orală 432
Gianina Iovan, Simona Stoleriu, S. Andrian, Sorina Solomon : Influenţa modului de polimerizare asupra proprietăţilor mecanice ale materialelor composite 438
Cristina Bodnar : Unele posibilităţi de înregistrare a relaţiilor mandibulo-maxilare în tratamentul protetic fix 443

CAZURI CLINICE

Elena Preoteasa, Ecaterina Ionescu, Angelica Bencze, Cristina Teodora Preoteasa : Consideraţii terapeutice privind protezarea totală în prezenţa hiposialiei. Prezentare de caz 449

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

Margareta Ungureanu, Daniela Diculencu, Cristina Archip Ştirbu : Researches Concerning the Synthesis and Antituberculosis Action of Some New Sulphacetamide Derivatives 456
M. Apostu, V. Dorneanu, Nela Bibire, Mădălina Vieru : Determinarea cantitativă turbidimetrică a famotidinei sub formă de fosfomolibdat 460
Cristina Tuchiluş, Antonia Poiată, Luminiţa Smaranda Iancu, Ioana Bădicuţ, Aurora Ambăruş, D. Buiuc : Susceptibility of *Klebsiella* spp. to Cefpirome and Cefepime . 465

CONFERINŢELE DE LA ACADEMIE

D. Buiuc : Mesaje de la Victor Babeş 468

VIAŢA S.M.N.

Manifestări ştiinţifice ianuarie - iunie 2005 476

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Farm. Gheorghe Dănilă 484

Noutăţi : 266, 290, 313, 325, 333, 346, 350, 356, 371, 380, 383, 402, 431, 437, 442, 448, 455, 464

CONTENTS

EDITORIAL

Irina Draga Căruntu: Romanian Universities Perfomances and Shanghai Classification 257

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

UPDATES

Cristina Gavrilovici, O. Brumariu, A.G. Dimitriu, A. Covic: Arterial Stiffness in Pediatric Hypertension 259
Elena Rezuş, C. Rezuş, Anca Răşcanu, Raluca Bârzoi, Rodica Chiriac: Corticosteroid Resistance Thrombocytopenia in the Connective Tissue Disorders and Vasculitis .. 267

ORIGINAL PAPERS

Anca Trifan, C. Stanciu, Elena Toader, Maria Creţu: Role of Videocapsule Endoscopy in Crohn's disease 275
Alina Pleşa, Anişoara Iordache, Anca Agravriloaie: Clinical Profiles of Ulcerative Colitis 282
C. Barbu, A. Roman, R. Rotaru, S. Fica: Is There a Role for a Random Measurement of 24-Hours Urine Calcium Excretion and Serum Total Alkaline Phosphatase in the Determination of Fracture Risk in Osteoporotic Postmenopausal Women? 291
Klara Brânzaniuc, Z. Sárkány, Sanda Maria Copotoiu, M. Măruşteri, L. Azamfirei, Boér Kinga, I. Balásházy: Investigating the Possibility of Aerosol Therapy Individualization Using the Stochastic Lung Model 295
Liliana Tuţă, M. Onciu, F. Voinea: Clinical Outcome of Lupus Nephritis in Constanţa County 299
Letiţia Doina Duceac, Cristiana Dragomir, Aurica Rugină, Luminiţa Smaranda Iancu, Laura Florescu, Magdalena Buhuş, Alina Murgu, Magdalena Irimia: Clinical and Epidemiological Considerations on the Role of the Newborn Diseases Causing Asthma 305
Mihaela Munteanu, Florentina Cucer, Codruţa Haliţchi, R. Muller, O. Brumariu: The TB Infection in Children with Chronic Renal Diseases 309

CASE REPORTS

Monica Pop, Alina Mureşan, Ruxandra Râjnoveanu, Milena Man: Difficult Diagnosis in Pulmonary Hydatidosis 314
L. Macovei, Mihaela Malanca, Mihaela Bărbieru, Daniela Pavel, Gabriela Omete, I. Nedelciuc, Cătălina Arsenescu-Georgescu, G.I.M. Georgescu: Acute Myocardial Infarction - A Possible Complication in Polycythemia Vera. Case Report 319
Ioana Dana Alexa, Mihaela Simona Stoica, Oana Paraschiv, R.I. Rusu: Neuropsychiatric Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus 322

SURGERY

UPDATES

G. Asimakopoulos: Pregnancy and Liver Disease 326

ORIGINAL PAPERS

E. Târcoveanu, Şt. Georgescu, Cr. Lupaşcu, C. Bradea, Felicia Crumpei, R. Moldovanu, A. Vasilescu: Laparoscopic Surgery of the Liver. Disscussions on 92 cases 334

C. Pricop, Rodica Radu, E. Dabija, G. Veisa, A. Cristea: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL) Can Be Done for Lithiasic Patients with Cardiac Arrythmias with a Lithotriptor with ECG Triggering System. The Experience of Iaşi Urological Department 347
Cristina Maria Carp, C. Dinu: Algorithms for Adding and Substracting Noise Levels .. 351
Diana Ţurcanu, D. Mârţu, E. Dalhoff, A.W. Gummer: Laser Doppler Vibrometry - A New Tool for Diagnosing Hearing Loss with an Intact Eardrum 357

CASE REPORTS

Luminiţa Chiuţu, E. Georgescu, Elena Ioniţă, I. Osman, R. Nemeş, Ana Maria Handabureac: Volatile Induction and Maintenance of Anesthesia (VIMA) with Sevoflurane for Surgical Treatment of the Choanal Atresia in Newborn ... 367
R. Moldovanu, Cr. Lupaşcu, Cătălina Maria Moldovanu, G. Dimofte, B. Ţuţuianu, E. Târcoveanu, Felicia Crumpei, D. Ferariu, Laurrette Cozma, A. Vasilescu, V. Filip, N. Vlad: Gastric Stromal Tumor. Case Report 372
Carmen Mihalache, Şt. Mihalache: Clinical Aspects of the Post-caustic Oesophageal Stenosis on 116 Cases 377
G. Stătescu, I. Şerban, Emilia Dobreanu: Neglected Peritonitis of Rare Origin: Atypic Carcinoid 381

BASIC SCIENCES

UPDATES

I. Haulică, W. Bild, Daniela Boişteanu: Biosynthesis and Physio-pharmacological Actions of Angiotensin Peptides: 2. Physio-pharmacological Properties 384
Cornelia Amălinei: Reciprocal Epithelio-stromal Interactions in Normal and Neoplastic Prostate 391
M.D. Scutariu, Corina Ciupilan: Face Main Teratogenic Factors 399

ORIGINAL PAPERS

Elena Petrescu-Dănilă, Pia-Manuela Voicu, M. Poiţelea, B. Stoica, Raluca Stănescu, M. Rusu: Method for Protein Tagging in *Schizosaccharomyces pombe* 403
R. Ciorap, D. Arotăriţei, C. Corciovă, Fl. Topoliceanu: Multiobiective Optimization for Fuzzy Controlers in Neuro-muscular Rehabilitation 409

DENTAL MEDICINE

UPDATES

Raluca Dragomir, I. Dănilă: Diagnostic Procedures in Dental trauma 417
Monica Mihaela Scutariu, Maria Voroneanu: Current Aspects of Risk Factors in Early Stage Cancer of the Oral Cavity 425

ORIGINAL PAPERS

Maria Ursache, Irina Grădinaru, M. Nechifor, B. Cherciu-Ciubotaru: Implications of Xerostomia in Oral Dishomeostasis 432
Gianina Iovan, Simona Stoleriu, S. Andrian, Sorina Solomon: The Influence of Polymerization Method on the Mechanical Properties of Dental Resins Composites 438
Cristina Bodnar: Some Possibilities to Registrate Occlusion in Fix Prosthodontics 443

CASE REPORTS

Elena Preoteasa, Ecaterina Ionescu, Angelica Bencze, Cristina Teodora Preoteasa: Considerations Regarding the Treatment with Total Dentures for Patients with Hiposalivation. A Clinical Case 449

PHARMACY

ORIGINAL PAPERS

Margareta Ungureanu, Daniela Diculencu, Cristina Archip Ştirbu: Researches Concerning the Synthesis and Antituberculosis Action of Some New Sulphacetamide Derivatives 456
M. Apostu, V. Dorneanu, Nela Bibire, Mădălina Vieru: Turbidimetric Assay of Famotidine 460
Cristina Tuchiluş, Antonia Poiată, Luminiţa Smaranda Iancu, Ioana Bădicuţ, Aurora Ambăruş, D. Buiuc: Susceptibility of *Klebsiella* spp. to Cefpirome and Cefepime 465

ACADEMY CONFERENCES
D. Buiuc: Victor Babeş Messages 468

S.M.N. LIFE
Scientific Meetings January - June 2005 476

IN MEMORIAM
Prof. Dr. Farm. Gheorghe Dănilă 484

News: 266, 290, 313, 325, 333, 346, 350, 356, 371, 380, 383, 402, 431, 437, 442, 448, 455, 464

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

EDITORIAL

PERFORMANŢELE UNIVERSITĂŢILOR ROMÂNEŞTI ŞI CLASAMENTUL SHANGHAI

Apropierea de valorile culturale şi ştiinţifice europene aduce în peisajul universitar românesc un concept fundamental progresului în orice domeniu: *ierarhia ca rezultat al competiţiei*.

În Europa occidentală, America de Nord şi numeroase ţări din Asia, ierarhizarea instituţiilor de învăţământ superior a devenit deja o practică curentă, bazată pe *criterii de cuantificare a calităţii*, la care fac apel atât organisme naţionale / internaţionale create şi abilitate în acest scop, cât şi mass-media. Deşi reflectă particularităţi naţionale sau regionale, criteriile operaţionale într-o ţară sau grup de ţări vizează stimularea performanţei în ansamblul tuturor activităţilor specifice instruirii academice şi sunt periodic reajustate, în funcţie de tendinţele manifestate pe plan mondial. Criteriile respective apreciază nivelul general al universităţilor dintr-o ţară sau grup de ţări, dar permit şi cuantificarea performanţelor pe domenii de specialitate. Chiar în ţările amintite mai sus, ideea ierarhizării universităţilor a fost iniţial privită cu reticenţă (anii '60), iar reajustarea periodică a criteriilor utilizate a urmărit şi reducerea inevitabilelor controverse generate de rezultatele evaluărilor. Totuşi, prin disciplina mecanismului social, odată acceptate de către forurile naţionale, criteriile s-au aplicat cu fermitate, iar rezultatele evaluărilor universităţilor au devenit informaţii publice. Drept urmare, universităţile şi fiecare din colectivele ce le compun sunt angrenate într-o competiţie tacită - indiscutabil benefică, atât timp cât rezultatele nu sunt absolutizate.

Recent, fenomenul de globalizare a condus la formularea unor criterii de clasificare a universităţilor la nivel planetar sau pe continente. Metodologia a fost propusă de către Universitatea Jiao Tong din Shanghai, iar ierarhizarea, cunoscută sub numele de "Clasamentul Shanghai", se referă la primele 500 universităţi din lume, sau, pe continente, la primele 100 de universităţi din Europa, America, respectiv, Asia. Clasificarea se bazează pe şase indicatori, ponderaţi după cum urmează: (1) absolvenţi ai instituţiei, medaliaţi ai Premiilor Nobel şi ai Medaliilor Fields (10%); (2) membrii corpului didactic, medaliaţi ai Premiilor Nobel şi ai Medaliilor Fields (20%); (3) cercetătorii cu cele mai numeroase citări în principalele categorii de subiecte (20%); (4) numărul de articole în publicaţiile Nature & Science (20%); (5) numărul de articole în publicaţiile recunoscute prin Science Citation Index (20%); (6) performanţa academică în raport de dimensiunea instituţiei (10%). Pentru fiecare indicator, instituţiei cu scorul cel mai înalt i se acordă 100 de puncte, iar pentru celorlalte instituţii scorul se calculează ca procente relativ la performanţa maximă, anterior identificată. La aceste reguli fundamentale se adaugă o serie de mecanisme de rafinare, legate de intervalele de timp considerate pentru evaluare.

Este evident că reperele valorice considerate în Clasamentul Shanghai au în vedere performanţe ştiinţifice de mare anvergură. Gândind prin prisma celor petrecute în România timp 50 de ani (1948-1990), când sistemul totalitar comunist a acţionat deliberat în sensul izolării ştiinţifice, s-ar putea crede că toate universităţile din Europa de Est au fost excluse din circuitul valoric internaţional. Clasamentul Shanghai contrazice însă acest mod de gândire "autoliniştitor", prin includerea în primele 500 de universităţi a unui număr de trei universităţi din Rusia (dintre care una în primele 100), trei din Ungaria, două din Polonia şi, respectiv, Republica Cehă. Cu surprindere, aşadar, constatăm că au fost ţări şi universităţi dinamice care au ştiut să se îndepărteze cu eleganţă de trecutul letargic, în timp ce universităţilor din România le mai trebuie ani buni pentru a putea fi luate în calculele unei astfel de competiţii. Ne-am putea resemna, motivând că România totalitară a anilor 80 a fost cu mult întârziată în raport cu celelalte ţări din "lagărul socialist", unde s-a înţeles (oarecum la timp) că menirea universităţilor este cu totul alta decât a controla strict activităţile cadrelor didactice şi studenţilor, menţinându-le minţile ocupate prin planuri de învăţământ cu peste 40 de ore pe săptămână. Din păcate, inerţia ultimilor 16 ani a arătat că sistemul educaţional românesc nu a recepţionat mesajul competiţiei ce se desfăşoară în jurul nostru şi din care ne autoexcludem parcă voit, diluând forţele prin crearea de noi universităţi, continuând a crede că aspectul formativ se rezumă doar la a transmite studenţilor cunoştinţe de nivel mondial, fără a încerca să contribuim la îmbogăţirea efectivă a patrimoniului ştiinţific, sau găsind explicaţii comode pentru absenţa unor teme de cercetare cu real impact la nivel internaţional. În acest context nu tocmai favorabil, este cazul să ne reamintim că, în anii '20, Paulescu a competiţionat cu Banting, demonstrând, fără drept de tăgadă, că "gena românească" poate fi antrenată şi pentru performanţa ştiinţifică veritabilă.

Întoarcerea la statutul de universităţi competitive pe plan mondial presupune o intervenţie energică la nivel organizatoric, care să permită coagularea unor colective de cercetare cu perspective reale, deplin justificate prin realizările anterioare, către care să fie direcţionate prioritar resursele financiare, renunţând la politica egalitaristă a sărăciei generale. Acest punct de vedere transpare şi din obiectivele organismelor naţionale Consiliul Naţional al Cercetării Ştiinţifice din Învăţământul Superior (CNC SIS) şi Ministerul Educaţiei şi Cercetării - Autoritatea Naţională pentru Cercetare Ştiinţifică (MEdC-ANCS), dar trebuie susţinut prin instalarea unei mentalităţi corecte privind rolul universităţilor în crearea de valori. Oricât de moderne apar prin formulare, temele de cercetare care nu asigură *vizibilitatea internaţională a rezultatelor* nu contribuie cu nimic la îmbunătăţirea scorurilor realizate de universităţile româneşti (atunci când se aplică indicatorii specifici metodologiilor de ierarhizare internaţională). Perioada de după 1990, care ar fi trebuit să marcheze deschiderea noastră spre comunitatea ştiinţifică internaţională, a arătat că principiul mobilizator al lui Heliade Rădulescu ("Scrieţi, băieţi, oricum, numai scrieţi ! "), abuzat conjunctural, poate aduce deservicii majore evoluţiei cercetării româneşti. Pe parcursul celor 16 ani de libertate, ar fi fost timp suficient pentru confirmarea mecanismului dialectic al saltului de la cantitate la calitate. Un atare salt, însă, nu a avut loc la dimensiuni naţionale, ci doar în mici teritorii, definite de grupuri cu rezultate meritorii. Menţinerea unei atmosfere ştiinţifice duplicitare, care pretinde alinierea la standardele internaţionale, dar în fapt acceptă cercetări şi publicaţii de convenienţă, va ţintui *sine die* universităţile româneşti în "zona gri" a clasamentelor de tip Shanghai.

Până la implementarea unei strategii naţionale robuste, filtrarea producţiei ştiinţifice şi orientarea valorică corectă pot fi promovate de fiecare universitate în parte. Aderarea la Uniunea Europeană oferă acelor instituţii de învăţământ superior care îşi vor utiliza autonomia universitară *în sensul europenizării procesului formativ-educativ* (prin redimensionarea componentei didactice şi investiţia susţinută în componenta de cercetare) şansa detaşării din anonimat şi a integrării în circuitul valoric al continentului (şi nu numai). Un punct de vedere optimist poate fi formulat ca în sport (unde se pare că clasamentele internaţionale ne sunt mai favorabile) : atât timp cât mingea încă se joacă, meciul mai poate fi câştigat !

Prof. dr. Irina-Draga Căruntu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2006 – vol. 110, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ACTUALITĂŢI

COMPLIANŢA VASCULARĂ ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA COPIL

Cristina Gavrilovici[1], O. Brumariu[1], A.G. Dimitriu[2], A. Covic[3], L. Boiculese[4], R. Russu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic de Urgenţe pentru Copii "Sf. Maria"
1 Clinica de Nefrologie pediatrică
2 Clinica de Cardiologie pediatrică
Spitalul Clinic "C.I. Parhon"
3 Clinica de Nefrologie
4 Disciplina de Informatica Medicală

ARTERIAL STIFFNESS IN PEDIATRIC HYPERTENSION (Abstract): Non invasive assesment of large arteries structure and function is a valuable tool for early detection of athero/arteriosclerosis and the cardiovascular risk. The vascular injury is mainly represented by increased arterial stiffness (increased pulse wave velocity – PWV), increased peripheral arteries reflectivity (Aix) and the occurrence of significant atheromatosis (increased cIMT). Although well described in adult, there are few data in children regarding the impact of uremia on vascular structure and function. This paper is an overview of the main determinants of arterial compliance in children, focusing on recent data describing the repercussions of hypertension and renal failure in this age group. To date, our group has performed the only case control study in children in order to describe the arterial stiffness, the reflective properties of peripheral arteries as well as the carotid intima-media thickness on 18 children under chronic dialysis treatment (hemodialysis and peritoneal dialysis). Comparing with control cases the dialysed children had a significantly higher PWV and Aix, which reinforce that uremia is associated with arterial stiffness even in children. There were no significant differences on IMT and PWV between hemodialysed and peritoneal dialysed children. In contrast with adult patient data, there was no favourable impact of hemodialysis session over PWv and Aix. **Key words**: ARTERIAL STIFFNESS, PULSE WAVE VELOCITY, AUGUMENTATION INDEX, PEDIATRIC HYPERTENSION

Deşi ateroscleroza (ATS) şi hipertensiunea arterială (HTA) esenţială debutează precoce, morbiditatea cardiovasculară ca rezultat al hipertensiunii este redusă la copil. Totuşi complicaţii evidente, cum ar fi hipertrofia ventriculară stângă sau angiopatia hipertensivă pot fi remarcate frecvent la copiii hipertensivi. Evaluarea clasică a afectării vasculare în HTA se bazează pe urmărirea retinopatiei hipertensive. În ultimii ani evaluarea non invazivă a structurii şi funcţiei arterelor mari se impune din ce în ce mai mult ca un instrument valoros (şi indispensabil) de detectare precoce atero/arteriosclerozei şi evaluare a riscului cardiovascular complex la copil.

Lucrarea de faţă este o fundamentare a principalelor elemente definitorii ale complianţei arteriale la copil, sintetizând datele recente referitoare la impactul HTA şi al insuficienţei renale asupra sistemului vascular la această grupă de vârstă.

DETERMINANŢII COMPLIANŢEI VASCULARE

Dacă în trecut arterele erau considerate a fi vase pasive de conducere a sângelui, astăzi sunt percepute drept componente active ale funcţiei cardiovasculare. Odată cu înaintarea în vârstă, peretele arterial suferă procese de remodelare, conducând la modificarea proprietăţilor vâscoelastice. În plus, indurarea arterelor mari poate fi atât o cauză cât şi o consecinţă a HTA. Rigiditatea vasculară creşte tranzitor odată cu creşterea tensiunii arteriale (TA) şi persistent, ca urmare a modificării structurii arteriale, a dezvoltării unui proces difuz de arterioscleroză.

Creşterea iniţială a TA determină prin feed-back pozitiv creşterea rigidităţii arteriale, fără nici o modificare structurală. Componenta funcţională este dată de reglarea fină a tensiunii parietale arteriale sub influenţa substanţelor vasoactive sistemice sau eliberate de la nivelul endoteliului (ex : NO, endotelina). Ulterior, creşterea persistentă a TA accelerează ateroscleroza (ATS). În acelaşi timp, este stimulată hiperplazia şi hipertrofia muşchiului neted arterial, sinteza de colagen, determinând arterioscleroză şi rigiditate arterială fixă.

Arterele preiau pulsaţia cardiacă „transformând" fluxul intermitent într-unul continuu („cushioning function"). Elasticitatea aortei şi arterelor mari joacă un rol deosebit de important în absorbţia energiei în timpul sistolei. În timpul sistolei aorta se destinde, pentru a primi volumul de ejecţie, şi acţionează ca un recul elastic în timpul diastolei pentru a propulsa fluxul sangvin. Doar aproximativ jumătate din debitul sistolic ajunge direct la ţesuturile periferice. Datorită capacităţii limitate de destindere a aortei, se produce amplificarea creşterii presiunii în timpul sistolei (TA sistolică) ; ulterior, rebound-ul peretelui arterial extins contribuie la nivelul TA diastolice. Pe măsură ce arterele se dilată iar peretele arterial se hipertrofiază şi devine din ce în ce mai rigid, se produce o creştere importanta a TA sistolice şi a postsarcinii (contribuind la hipertrofia ventricolului stâng), precum şi o scădere a TA diastolice (reducând în acelaşi timp perfuzia coronariană). Creşterea TA sistolice, scăderea TA diastolice şi creşterea presiunii pulsului reprezintă determinanţii majori ai morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare (1) (fig. 1).

La adulţi este deja recunoscut faptul că înaintarea în vârstă se asociază cu o scădere a complianţei şi creştere a rigidităţii vasculare aortice „fiziologice", având ca rezultat scăderea debitului cardiac, scăderea capacităţii de creştere a debitului cardiac în condiţii de efort, şi o creştere a incidenţei insuficienţei cardiace chiar şi în absenţa unor afecţiuni specifice cardiovasculare (2).

Mult mai puţine sunt informaţiile referitoare la modificările proprietăţilor elastice ale arterelor la copil odată cu creşterea şi dezvoltarea. Este evident că aceste proprietăţi pot varia funcţie de vârstă, având în vedere maturarea structurală a peretelui arterial pe parcursul copilăriei. După naştere apare o creştere progresivă atât a grosimii cât şi densităţii fibrelor elatice ale tunicii medii (3). Progresiv, apare şi o îngroşare a tunicii intime, structura peretelui arterial începând să semene cu forma adultului în perioada vârstei de 3-8 ani. Senzaki et al. au realizat în 2002 un studiu pe 115 copii (vârste 6 luni - 20 ani), pentru stabilirea unor date de referinţă pentru modificările proprietăţilor elastice arteriale odată cu creşterea (4). Ei au demonstrat faptul că, complianţa arterială (Ca), definită drept produsul dintre dimensiunea şi distensibilitatea arterială şi calculată după metoda propusă de Liu (5), Ca = SVI/K(Ps-Pd), unde Ps = presiunea în aortă la nivelul incizurii, Pd = presiunea aortica diastolică, SVI = indexul volumului bătaie (stroke volume index) creşte semnificativ odată cu vârsta ; totuşi, corectând valorile Ca în funcţie de suprafaţa corporală se remarcă în realitate o scădere a acestora odată cu vârsta. Aceasta indică faptul că sporirea Ca odată cu vârsta se datorează în principal dezvoltării dimensiunilor patului arterial, în timp ce de fapt, distensibilitatea peretelui arterial scade odată cu vârsta. În sfârşit, analizând acest fenomen şi mai în detaliu, Bennet et al (6) au urmărit 89 copii de vârstă şcolară pentru a determina complianţa arterială a vaselor mari (C1) şi a vaselor mici (C2). La copii cu HTA sistolică C1 nu a fost diferit faţă de copiii normotensivi, în schimb la copiii cu HTA diastolică atât C1 cât şi C2 au fost semnificativ scăzute faţă de copiii normali.

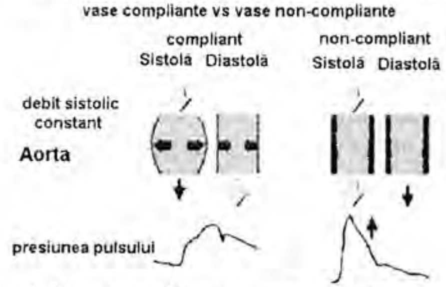


Fig. 1. Vase compliante vs. vase non compliante

EVALUAREA COMPLIANŢEI ARTERIALE

Presiunea pulsului

Diferenţa între presiunea sangvină sistolică şi diastolică este adesea utilizată pentru a măsura rigiditatea arterială. Presiunea pulsului (fig. 2) reflectă componenta pulsatilă a presiunii sangvine şi este constituită din două componente majore : interacţiunea dintre ejecţia ventriculară cu proprietăţile vîscoelastice ale arterelor mari şi amplitudinea şi durata undei de reflexie a presiunii pulsului din periferie.

Velocitatea undei pulsului (pulse wave velocity, PWV)

Acest indicator măsoară direct rigiditatea arterială, fiind influenţat de diferiţi factori printre care : grosimea peretelui vascular, diametrul vascular, densitatea sangvină independent de rigiditatea arterială. Viteza undei pulsului (fig. 3) de-a lungul arterelor este legată de complianţa segmentului arterial dintre punctele măsurate. Velocitatea este estimată împărţind distanţa parcursă la timpul de transfer al undei pulsului. Creşterea tonusului muşchiului neted sau hipertrofia vasculară, presiunea sangvină, velocitatea fluxului sangvin, densitatea sangvină pot accelera PWV. Pe lângă aceste influenţe anatomice şi fiziologice, locaţia măsurătorilor poate afecta PWV ; cu cât este mai mare distanţa faţă de cord, cu atât mai mare poate fi PWV.

La adulţi s-a demonstrat că PWV crescut (> 13m/s) este un potenţial predictor pentru mortalitatea cardiovasculară la pacienţii hipertensivi, chiar în absenţa aterosclerozei clinic evidente (7).

Analiza undei pulsului

Acest indicator furnizează informaţii atât asupra funcţiei de stocare (capacitanţă) cât şi de tamponare (oscilatorie). Se foloseşte conturul pulsului arterial pentru a

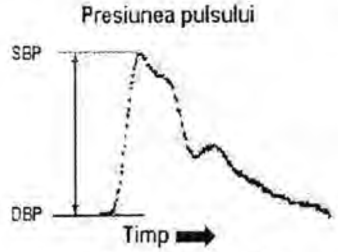


Fig. 2. Presiunea pulsului

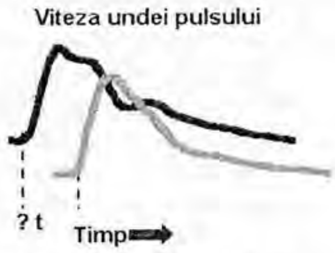


Fig. 3. Viteza undei pulsului

realiza o evaluare a comportamentului arterelor mari (de capacitanţă) şi al arterelor mai mici, ce reprezintă sursa primară a undelor reflectate sau oscilaţiilor din sistemul arterial. Acest model include două elemente de complianţă (C1 şi C2) combinate cu elemente de rezistenţă. Complianţa reprezintă o funcţie atât a capacitanţei sistemului arterial (C1 - complianţa arterelor mari) cât şi a reflectărilor şi oscilaţiilor (C2 - complianţa arterelor mici) (8).

Indexul de augumentaţie (AIx)

Marile artere de conducere, cum este aorta, au rol atât de capacitanţă cât şi de „tamponare", atenuând pulsaţiile cardiace, absorbind oscilaţiile generate din undele reflectate şi direcţionând sângele spre organe şi ţesuturi într-un flux constant. Aceste oscilaţii pot fi evidenţiate în unda de presiune a pulsului. Indicele de augumentaţie măsoară înălţimea undei reflectate relativ la unda incidentă (fig. 4), pentru a cuantifica atât rigiditatea arterială cât şi capacităţile reflective ale periferiei arteriale. În general, o complianţă scăzută se traduce printr-un indice de augumentaţie mare.

La pacienţii renali adulţi s-a demonstrat că valorile PWV şi ale AIx sunt mult mai mari decât în pacienţii non renali (9).

Examinarea doppler

Tehnicile doppler permit vizualizarea directă a diametrului şi aprecierea grosimii peretelui vascular. Transductorul de ultrasunete se plasează pentru a direcţiona fluxul de ultrasunete perpendicular pe arteră în vederea obţinerii unei reflexii optime a sunetului de la perete. Unul din indicatorii cel mai frecvent folosit pentru descrierea conceptului de rigiditate este modulul elastic stress-întindere (Ep) definit prin raportul între stress (diferenţa între presiunea sistolică şi diastolică, adică presiunea pulsului) şi întindere (procentul modificărilor diametrului arterial în cursul ciclului cardiac, adică modificările diametrului împărţite la diametrul diastolic). Examinarea Doppler permite si aprecierea PWV (vezi mai sus detalii).

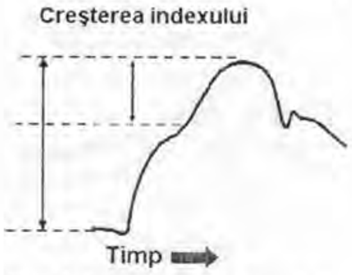


Fig. 4. Indexul de augumentaţie

GROSIMEA INTIMA-MEDIA ŞI ELASTICITATEA ARTERIALĂ LA COPIII HIPERTENSIVI

Există o serie de afecţiuni patologice care pot altera proprietăţile peretelui arterial la copil, cum ar fi: hipoxia cronică - frecvent remarcată la malformaţiile de cord cianogene, boala Kawasaki, boala Takayasu etc. (10,11,12).

Până relativ recent markerul tipic de afectare vasculară în HTA era angiopatia hipertensivă, care de fapt reflecta severitatea afectării organelor ţintă. În ultimii ani evaluarea ultrasonografică non invazivă a arterelor mari şi măsurarea grosimii intima-media (intima media thickness, IMT) au reprezentat un instrument adiţional pentru detectarea precoce a afectării arteriale şi evaluarea riscului cardiovascular în HTA, fiind un bun predictor al morbidităţii cardiovasculare la adulţi.

Studiile la adulţii cu HTA au demonstrat că IMT la nivelul arterei carotide comune (cIMT) se corelează cu riscul cardiovascular şi severitatea HTA (12). O creştere a cIMT a fost demonstrată şi la copiii cu factori de risc cardiovasculari cum ar fi diabetul, hipercolesterolemia familială, deficienţa de hormon de creştere, sindrom Williams, boala Kawasaki (13,14,15,16). Litwin et al (17) au realizat un studiu (cross-secţional) pentru evaluarea IMT în artera carotidă comună şi artera femurală superficială precum şi a proprietăţilor elastice ale arterei carotide comune (coeficientul de distensibilitate, coeficientul de rigiditate şi modulul elastic) pe un lot de 49 copii cu hipertensiune arterială esenţială. Rezultatele lor atestă că HTA este asociată cu un IMT crescut atât în arterele musculare cât şi în cele elastice precum şi cu o elasticitate diminuată a arterei carotide. Modificările au fost mai severe la băieţii hipertensivi decât la fetiţele hipertensive, iar obezitatea a fost un factor important de influenţă a IMT precum şi a elasticităţii arterei carotidiene. Într-un alt studiu controlat, realizat tot pentru a determina dacă creşterea cIMT la copii este legata de HTA şi supraponderalitate, s-a demonstrat că cIMT este puternic asociat cu vârsta, talia, greutatea, indicele de masă corporală şi TA (18). Totuşi, per ansamblu, demonstrarea relaţiei cIMT – variabile de tipul vârstă, talie, greutate este încă neclara. După unii autori, în contrast cu adulţii, la copiii sănătoşi cIMT s-a raportat a fi independent de vârstă, sex, masă corporală, colesterol (19). O posibilă explicaţie a acestor discrepanţe este dată de definirea cIMT normal la copil. Valori ale IMT în artera carotidă de peste 0,8-1 mm sunt considerate factor de risc pentru evenimente cardiovasculare la vârsta adultă (7). La copil nu s-au decelat încă valori limită pentru cIMT. În studiul lui Sorof, cvartilul superior al cIMT (cIMT > 0,8 mm) se află în intervalul de valori de risc descrise la adult, dar este mai ridicat decât valorile normale descrise în cel mai mare studiu de ecocardiografie carotidiană la copil (18).

Foarte puţine sunt studiile care apreciaza impactul creşterii grosimii cIMT la copiii hipertensivi. Sorof et al. (20) au investigat relaţia între cIMT şi indexul masei ventricolului stâng (LVMI). Deşi lotul a fot mic, s-a decelat un procentaj semnificativ de hipertrofie ventriculară stângă (HVS) la copii cu cIMT crescut, rezultate în concordanţă cu studiile de la adult. Interesant de remarcat în acest studiu este că nici cIMT, nici LVMI nu se corelează cu valorile TA, ceea ce sugerează că nu severitatea HTA este dominantă pentru atingerea organelor ţintă.

În sfârşit, este recunoscut faptul că modificările vasculare (inclusiv ateroscleroza) debutează foarte precoce şi asimptomatic, constituind un factor de risc cardiovascular, care va persista din copilărie şi până la vârsta adultă, având valoare predictivă pentru riscul bolii cardiovasculare la adult (21). Studiul Bogalusa este unul din cele mai ample trialuri comunitare, birasiale, desfăşurat pe o perioadă de 28 ani (1973-2001) care a explorat prezenţa în copilărie şi impactul factorilor de risc cardiovasculari la adult. În acest sens s-a demonstrat că TA sistolică din copilărie este un factor independent predictiv pentru rigiditatea arterială a adultului (evaluată prin PWV brahial-glezna) (22). Cei care au avut valori tensionale mai mari au fost decelaţi şi cu rigiditate arterială crescută 26 ani mai târziu, rezultate concordante cu raportările anterioare care arătau o relaţie inversă între complianţa arterială şi TA la adulţii tineri (23). Aceeaşi concordanţă între TAS din copilărie şi IMT la vârsta adultă a fost demonstrată şi într-un studiul finlandez realizat pe 2229 subiecţi, examinaţi la vârsta iniţială de 3 - 18 ani şi reexaminaţi ulterior după 21 ani (24).

AFECTAREA SISTEMULUI ARTERIAL ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ (IRC) LA COPIL

Complicaţiile cardiovasculare reprezintă cauza principală de deces comparativ cu loturile control la copil. Această creştere a morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare a fost atribuită factorilor de risc cardiovasculari clasici (hipertensiunea, dislipidemia), precum şi prezenţei hiperhomocisteinemiei, inflamaţiei, inibitorilor de oxid nitric. Afectarea vasculară este în principal reprezentată de creşterea rigidităţii arteriale (creşterea velocităţii undei pulsului - PWV, creşterea reflectivităţii arteriale periferice - AIx), prezenţa ateromatozei semnificative pentru grupa de vârstă evaluată (creşterea cIMT). Deşi bine descrise la adult, la copil există puţine date cu privire la impactul uremiei asupra structurii şi funcţiei vasculare.

Studiile la adulţi care au dezvoltat IRC terminală în perioada copilăriei au decelat o prevalenţă crescută a aterosclerozei asimptomatice, demonstrată printr-o creştere a IMT carotidian şi printr-o diminuare a complianţei arteriale. Groothof et al (25) a urmărit o cohortă de 130 adulţi tineri cu debut al IRC în copilărie (în perioada 0-14 ani), la care a remarcat o reducere semnificativă a distensibilităţii peretelui arterial şi o rigiditate sporită, dar valori ale IMT similare cu grupul control.

Modificările cardiace, cum ar fi HVS sau disfuncţia ventricolului stâng se dezvoltă la copii încă din stadiile uşoare sau moderate de IRC, şi progresează odată cu deteriorarea funcţiei renale (26). Arteriopatia carotidiană a fost deja raportată la copii cu diabet şi HTA esenţială. Scăderea complianţei şi distensibilităţii cros-secţionale precum şi o creştere a modulului elastic incremental şi a indexului de augmentaţie (Aix) a fost iniţial raportată de Aggoun et al (27) la copiii cu IRC hemodializaţi iar foarte recent, studiul lui Mitsnefes (28) descrie modificări structurale similare şi la copiii cu IRC. În plus s-a remarcat şi faptul că o creştere a IMT carotidian apare devreme la copiii cu IRC, dar pacienţii aflaţi deja în program de dializă aveau în plus şi o rigiditate arterială anormală.

Şi copiii transplantaţi renal (29) au prezentat un IMT mai mare şi o distensibilitate arterială mai mică, comparativ cu lotul control. IMT-ul crescut la copiii recipienţi ai unui transplant renal a fost asociat cu TA sistolică crescută (evaluată cu 1 an înaintea studiului) şi cu prezenţa a peste 1 transplant. Distensibilitatea precară (evaluată prin parametrul b de rigiditate arterială) s-a asociat semnificativ cu valori crescute ale TA sistolice diurne (măsurată prin holter continuu ambulator) .

Grupul nostru a realizat până în prezent singurul studiu case-control (30) în România la copii, de descriere concomitentă a parametrilor rigidităţii arteriale (PWV), a proprietăţilor reflective ale periferiei arteriale (Aix) şi a IMT carotidian la un lot de 18 copii aflaţi în program de dializă cronică (hemodializă şi dializă peritoneală). Comparativ cu lotul control, copiii dializaţi au prezentat PWV semnificativ mai mare şi un indice de augumentaţie crescut, ceea ce a confirmat faptul că uremia chiar şi la copil este asociată cu rigiditate arterială. Nu au existat însă diferenţe semnificative ale IMT sau PWV între copiii hemodializaţi comparativ cu cei din dializă peritoneală. În contrast cu datele de la adult, la acest grup nu a existat un impact identificabil al şedinţei de dializă asupra PWV şi Aix.

CONCLUZII

Datele teoretice şi practice prezentate explică de ce măsurarea compliaţei arteriale la copii cu IRC şi/sau hipertensivi reprezintă o metodă valoroasă de evaluare a afectării vasculare şi a cuantificării riscului complex cardiovascular. Deşi puţine, chiar la nivel mondial, studiile asupra complianţei arteriale la copil demonstrează că modificări calitative ale componentelor elastice şi de colagen din artere survin extrem de precoce. Afectarea renala amplifica procesul de ateroscleroza incipienta si determina arterioscleroza semnificativa, pentru aceasta grupa de varsta. Utilizarea sporită a tehnicilor de evaluare a funcţiei vasculare va permite aprecierea statusului vascular asociat obezităţii, hiperglicemiei, dislipidemiei, disfunctiei renale - situaţii patologice asociate hipertensiunii arteriale la copil.

BIBLIOGRAFIE

1. Covic A, Gusbeth P, Goldsmith D. Arterial stiffness in renal patients : an update. *Am J Kidney Disease* 2005 ; (45) 6 : 235-240
2. Yin FCP, Ting CT. Compliance changes in physiological and pathological states. *J Hypertens* 1992, 10 : S31-S33.
3. Glukhova MA, Frid MG, Koteliansky VE. Phenotypic changes of human aortic smooth muscle cells during development and in the adult vessel. Am J Physiol 1991 ; 261şSupplţ : 78-80.
4. Senzaki H, Akagi M, Hishi T et al. Age-associated changes in arterial elastic properties in children. *Eur J Pediatr* 2002 ; 161 : 547-551.
5. Liu Z, Ting CT, Zhu S et al. Aortic compliance in human hypertension. Hypertension 1989 ; 14 : 129-136.
6. Bennett SA, Turner J, Rubio N et al. Large and small vessels vascular compliance (c) as measured by radial artery pulse wave contour analysis in healthy school age children. *Am J Hypertens* 2003 ; 16 (5, part 2) : 523-540.
7. Blancher J, Pannier B, Guerin AP. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all cause mortality in end stage renal disease. Hypertension 1998 ; 32 : 570-574.
8. Arnett DK. *Arterial Stiffness and Hypertension*. http : //www.fac.org.ar/scvc/llave/hbp/arnett/arnetti.htm
9. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth Tatomir P. Hemodialysis acutely improves endothelium independent vasomotor function without significantly influencing the endothelium mediated abnormal response to a beta 2 agonist. *Nephol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 637-643.
10. Dawes KE, Peacock AJ, Gray AJ et al. Characterization of fibroblast mitogens and chemoattractants, produced by endothelial cells exposed to hypoxia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994 ; 10 : 552-559.
11. Raza K, Thambyrajah J, Townend JN et al. Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function : lessons for atherosclerotic disease ? *Circulation* 2000 ; 102 : 1470-1472.
12. Bots ML, Dijk JM, Oren A et al. Carotid intima - media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease : current evidence. *J Hypertens* 2002 ; 20 : 2317-2325.
13. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K. Increased aortic media -intima thickness : a marker of preclinical atherosclerosis in high risk children. *Circulation* 2001 ; 104 : 2943-2947.
14. Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002 ; 51 : 493-498.
15. Capaldo B, Patti L, Oliviero U. Increased arterial intima medica thickness in childhood onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 82 : 1378-1381.
16. Noto N, Okada T, Yamasuge M. Non invasive assesment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery leasions. *Pediatrics* 2000 ; 132 : 354-356.
17. Litwin M, Trelewicz J, Wawer Z et al. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children : controlled study. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 767-774.
18. Sorof JM, Alexandrov AV, Garami Z et al. Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 (10) : 1020-1024.
19. Sass C, Herbeth C, Chapet O et al. Intima media thickness and diameter of carotid and femoral arteires in children,adolescents and adults from the Stanislass cohort : effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens* 1998 ; 16 : 1593-1602.
20. Sorof JM, Alexandrov AM, Cardwell G et al. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics* 2003 ; 111 : 61-66.
21. Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease : The Bogalusa heart study. *Am J Cardiol* 2003 ; 90 : 3L-7L.
22. Li S, Chen W, Srinivasan SR et al. Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults. The Bogalusa Heart study. *Hypertension* 2004 ; 20 : 541-546.
23. Urbina EM, Binton TJ, Elkasabany A et al. Brahial artery distensibility and relation to cardiovascular risk factor in healthy adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2002 ; 89 : 946-951.

24. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid arterz intima-media thickness in adulthood. The cardiovascular risk in young finns study. *JAMA* 2003 ; 290 : 2277-2283.
25. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M et al. Increased arterial stiffness in young adults with end-stage renal disease since childhood. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 2953-2961.
26. Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL et al. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1461-1466.
27. Aggoun Y, Beghetti M. Noninvasive assessment of arterial function in children : clinical applications. *Images Paediatr Cardiol* 2002 ; 13 : 12-18.
28. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J et al. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease : role of calcium- hosphorus metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2796-2803.
29. Mitsnefes MM., Kimball TR, Witt SA et al. Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents with successful renal transplantation. *Circulation* 2004 ; 110 : 97-101.
30. Covic A, Mardare N, Gusbeth Tatomir P et al. Increased arterial stiffness in children on hemodialysis. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 2005 ; 29 : 360-365.

NOUTĂŢI

PREVENIREA BOLII ULCEROASE LA PACIENŢII CU NECESAR DE TRATAMENT CONTINUU CU ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE NESELECTIVE ŞI INHIBITORI COX_2

Consumul cronic de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) este marcat de numeroase efecte secundare gastrointestinale, de la simple tulburări dispeptice până la hemoragii digestive grave, multe dintre ele determinate de ulcere gastrice sau duodenale. O serie de studii au confirmat că administrarea concomitentă a inhibitorilor de pompă protonică (IPP) la consumatorii cronic de AINS reduce semnificativ rata de recurenţă a ulcerelor şi a complicaţiilor acestora. Scheiman JM et al. şi-au propus să evalueze impactul administrării IPP (Esomeprazol) aspra riscului de apariţie a ulcerului la pacienţii cu risc : consumatori cronic de AINS, peste 60 ani, cu sau fără antecedente ulceroase. Au fost realizate două studii randomizate, dublu orb (VENUS în Statele Unite şi PLUTO-multinaţional) care au inclus 844 şi respectiv 585 pacienţi. Pacienţii au fost randomizaţi în trei grupe care au primit zilnic : AINS neselective/inhibitori COX_2 plus 20 mg esomeprazol, 40 mg esomeprazol, respectiv placebo timp de 6 luni. Endoscopia digestivă superioară a fost efectuată la inceputul studiului (prezenţa ulcerului gastric sau dodenal fiind criteriu de ecludere) şi la 6 luni. În studiul Venus, la sfîrşitul celor 6 luni s-a constat prezenţa ulcerului gastric sau duodenal la 20,4% din pacienţii din lotul placebo, la 5,3% din cei ce au primit esomeprazol 20 mg/zi şi 4,7% la cei ce au primit esomeprazol 40 mg/zi. Rezultatele au fost comparabile cu cele din studiul PLUTO : 12,3% în lotul placebo, 5,2% la cei cu esomerazol 20 mg/zi şi 4,4% la pacienţii cu esomeprazol 40 mg/zi. Rata redusă de apariţie a ulcerului sub tratament cu esomeprazol a fost constată atât la pacienţii care luau AINS neselective cât şi la cei care utilizau inhibitori COX_2. Concluzia autorilor este că IPP (esomeprazolul) sunt eficiente în prevenirea bolii ulceroase la pacienţii care necesită tratament cronic cu antiinflamatoare nesteroidiene selective sau neselective (Scheiman JM et al. Prevention of Ulcers by Esomeprazol in At-Risk Using NON-Selectiv NSAIDs and COX_2 Inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 1-10).

Camelia Cojocariu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ACTUALITĂŢI

TROMBOCITOPENII CORTICOREZISTENTE ÎN BOLILE ŢESUTULUI VASCULO-CONJUNCTIV

Elena Rezuş[1], C. Rezuş[2], Anca Răşcanu[1], Raluca Bârzoi[1], Rodica Chiriac[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Reumatologie şi Recuperare Medicală
2 Clinica III Medicală-Cardiologică "Ion Enescu"

CORTICOSTEROID RESISTANCE THROMBOCYTOPENIA IN THE CONNECTIVE TISSUE DISORDERS AND VASCULITIS (Abstract) : In rheumatic diseases there can appear deteriorations of the thrombocytes number in the sense of increase or decrease of this number.Thrombocytosis has 3 majore causes : 1. reactive or secondary thrombocytosis ; 2. family thrombocytosis and 3. clonale thrombocytosis. Thrombocytopenia, that is, decrease of the thrombocytes number below 150000/mmc is unusually in rheumatic diseases. Their mechanism of production can be central and peripheral. In the connective tissue disorders and vasculitis thrombocytopenia can has different causes : 1. decrease thrombocytes production ; 2. splenic platelets sequestration ; 3. peripheral platelets consumption ; 4. peripheral immune mediated destruction of platelets. Thrombocytopenia is present in the following rheumatic diseases : systemic lupus erythematosus, antiphospholipidic syndrome, rheumatoid arthritis, Felty syndrome, vasculitis. Steroids are the conventional first line therapy for immune thrombocytopenia. Corticosteroid resistance can develop as a result of deteriorations that appear to the any level of pathway action of corticosteroids. **Key words** : THROMBOCYTOPENIA, CORTICOSTEROID RESISTANCE, RHEUMATIC DISEASES

Trombocitul (Tr), celula sanguină ce derivă din megacariocite cu rol important în hemostază, participă activ în procesul de inflamaţie prin eliberarea de factori chemotactici ce promovează adeziunea leucocitară şi extravazarea acestora în focarul inflamator, precum şi prin factori ce alterează tonusul şi permeabilitatea vasculară. Plachetele sunt, de asemenea, sursă importantă de TGF-β (transforming growth factor β), un potent stimulator al fibrozei. Fosfolipidele membranare au rol în coagulare şi sunt sursă de acid arahidonic, precursor important de substanţe vasoactive precum tromboxanul A_2, cu rol vasoconstrictor şi agregant plachetar, şi leucotrienele, care amplifică răspunsul inflamator.

În bolile reumatismale pot apare alterări ale numărului de trombocite în sensul creşterii sau scăderii acestora. Trombocitoza are trei cauze majore : 1. trombocitoza reactivă sau secundară ; 2. trombocitoza familială şi 3. trombocitoza clonală (include trombocitemia esenţială şi dereglări mieloproliferative). Trombocitopenia, definită prin scăderea numărului de trombocite sub 150.000/mmc, este neobişnuită în bolile reumatismale şi recunoaşte fie un mecanism central (scăderea producţiei de plachete) sau periferic (sechestrarea plachetelor, distrucţie imunologică rapidă sau consum periferic de trombocite) (1).

Trombocitopeniile din bolile ţesutului vasculo-conjunctiv pot avea diverse cauze.

1. Scăderea producţiei de trombocite - Anumite medicamente imunosupresoare uti-

lizate în terapia bolilor reumatismale (săruri de aur, ciclofosfamidă, methotrexat, azathioprină, penicilamină) inhibă măduva hematopoietică ducând la hipoplazie megacariocitară, efectul fiind doză-timp dependent.

2. Sechestrarea splenică a trombocitelor - Splina conţine în mod normal 30% din masa trombocitară. În cazul apariţiei splenomegaliei în bolile ţesutului vasculo-conjunctiv (sindrom Felty, lupus eritematos sistemic) scade numărul de trombocite circulante fără modificarea duratei de viaţă a acestora.

3. Consum periferic de trombocite - Purpura trombotică trombocitopenică (PTT) poate apare în diverse colagenoze precum poli/dermatomiozită, sclerodermie, lupus eritematos sistemic, boli mixte de ţesut conjunctiv.

4. Distrucţia periferică mediată imun a trombocitelor - Purpura trombocitopenică imună (PTI) este un sindrom clinic în care numărul scăzut de trombocite se manifestă prin: tendinţa la sângerare, purpură şi peteşii. Au fost înaintate mai multe ipoteze în legatura cu fiziopatologia purpurei trombocitopenice imune. Anticorpi anormali, produşi de limfocitul B şi direcţionaţi împotriva unor antigene plachetare (glicoproteine membranare) se cuplează cu membrana plachetelor ducând la un clearance accelerat al trombocitelor în sistemul reticulo-endotelial (fagocitoză mediată de receptorii Fcγ ai macrofagelor). Alte ipoteze susţin ideea unui proces mediat de limfocitul T sau rezultatul unui dezechilibru între citokinele pro şi anti-inflamatorii, alteori pierderea toleranţei imune poate fi secundară unei alterări a celulelor prezentatoare de antigen (2).

Mecanismul principal de producere al PTI ramâne cel al anticorpilor antimembranari ce se fixează de antigenele membranare plachetare ducând la o distrugere rapidă a acestora în splină şi ficat. Scăderea timpului de viaţă al trombocitului asociata cu o insuficientă compensare din partea măduvei osoase determina apariţia trombocitopeniei. În unele cazuri producţia de trombocite este scăzută fie datorită distrucţiei intramedulare a trombocitelor acoperite de anticorpi, fie datorita inhibării megacariocitopoiezei; nivelul de trombopoietină nu este crescut sugerând o masă megacariocitară normală.

Antigenele membranare sunt reprezentate de glicoproteinele membranare (GP) cu rol în adeziunea şi agregarea plachetară (reprezentanţi majori: complexele Ib-IX şi IIb-IIIa). Principalele proteine membranare ale trombocitului clasificate în funcţie de ligandul lor sunt redate în tabelul I.

În trombocitopeniile imune se pot pune în evidenţă mai multe tipuri de anticorpi (Ac) antiplachetari.:

- izoAc (deficit constituţional de glicoproteine, pacienţii tranfuzaţi)
- alloAc (situaţii de incompatibilitate)
- autoAc (boli imune, PTI)

TABELUL I

Clasificarea proteinelor membranare ale trombocitului în funcţie de ligand

Ligandul principal	Proteina	Alte denumiri
Colagen	Integrina α2β1	CD49b
Colagen	GPVI	GMP140, PADGEM
Colagen (trombospondină)	GPIV	CD36
Fibronectină	Integrina α5β1	CD49e
Laminină	Integrina α6β1	CD49f
Fibrinogen	Integrina αIIbβ3	GPIIb-IIIa
Factor von Willebrand	GP Ib-IX-V	CD42a,b,c
Trombină	PAR	R cuplaţi cu prot.G
ADP	P2	R cuplaţi cu prot.G

TABELUL II

Diagnosticul diferenţial al Ac funcţie de receptorii membranari implicaţi (tehnica MAIPA)

GP	Auto Ac	Allo Ac	Ac depend. de medicaţie	Complexe imune
Ib IX	+	+	+++	-
IIb IIIa	+++	+++	+/-	-
Ia IIa	+	++	-	-
Fc RII	-	-	-	+++ (ex. heparina sau complexul Ac-heparina fixat de Fc RII)

Punerea în evidenţă a anticorpilor (fixaţi pe plachete sau liberi în ser şi ulterior fixaţi pe plachete) se poate realiza prin mai multe teste de identificare: testul Coombs, tehnici de citometrie, tehnica MAIPA (Monoclonal Antibody Immobilization of Platelet Antigens) (tabelul II). În urma acestor teste s-au identificat 75% Ac anti GPIIb/IIIa, GPIb/IX şi 25% Ac anti GPV, GPIa/IIa, GPIV (1,2).

În următoarele boli ale ţesutului vasculo-conjunctiv trombocitopenia poate fi prezentă:

1. Lupusul eritematos sistemic (LES) - Aproximativ 15-25% din pacienţii cu LES au trombocitopenie, iar 5-10% prezintă o formă severă. Scăderea numărului de trombocite sub 30.000/mmc are un risc crescut de sângerare. Modificările hematologice sunt rare în absenţa coafectării viscerale. Unele studii au arătat ca trombocitopeniile severe din LES reprezintă forme familiale severe de LES în care există un linkage genetic între cromozomul 1q22-23 şi 11p-13. Mecanismul de producere al trombocitopeniilor în LES poate fi non-imun (splenomegalia, secundar medicaţiei, PTT) şi imun (prin apariţia Ac. antiGP1b, GPIIb/IIIa, Ac. antifosfolipide). 3-15% din purpurele trombocitopenice aparent idiopatice duc, în evoluţie, la dezvoltarea LES (3).

2. Sindromul antifosfolipidic - 25% din pacienţi au trombocitopenie, foarte rar fiind severă. De obicei trombocitopenia este moderată şi benignă (70.000-120.000/mmc). Mecanismul de producere implică β2 glicoproteina I (apolipoproteina H) care reprezintă antigenul de legare a anticorpilor anti fosfolipidici. Aceasta se leagă de fosfatidilserina din membrana plachetelor activate şi cuplarea Ag–Ac anti fosfolilipidici iniţiază cascada de activare a complementului şi de exprimare a factorilor tisulari şi de adeziune (ICAM1) care conduc în final la agregare plachetară, tromboză şi trombocitopenie.

3. Poliartrita reumatoidă - Trombocitopenia este rară, de obicei secundară medicaţiei (ex. săruri de aur, methotrexat). 1-3% din pacienţii trataţi cu săruri de aur intra muscular fac trombocitopenie cu risc vital. Mecanismul de producere este prin distrucţie periferică imună cu măduvă osoasă activă, rar supresie medulară.

4. Sindromul Felty - reprezentat de triada poliartrita reumatoida (PR) seropozitivă, granulocitopenie şi splenomegalie poate asocia trombocitopenie ce nu are risc vital, cauzând rar purpură; splenomegalia conduce la o sechestrare splenică accelerată a trombocitelor cu distrucţia acestora.

5. Vasculite - Trombocitopenia este episodică cu prognostic şi evoluţie clinică severe, mecanismul fiind complex (în principal secundar distrucţiei non-imune).

Alte boli reumatismale în care apare trombocitopenie sunt sclerodermia, poli/dermatomiozita, boli mixte de ţesut conjunctiv, sindromul Sjogren (1).

Tratamentul trombocitopeniilor din bolile reumatismale (fig. 1) se realizează funcţie de:

- vârstă,
- evoluţia bolii,
- cauza trombocitopeniei: scăderea/întreruperea dozelor de medicament în cazurile secundare medicaţiei; splenectomie

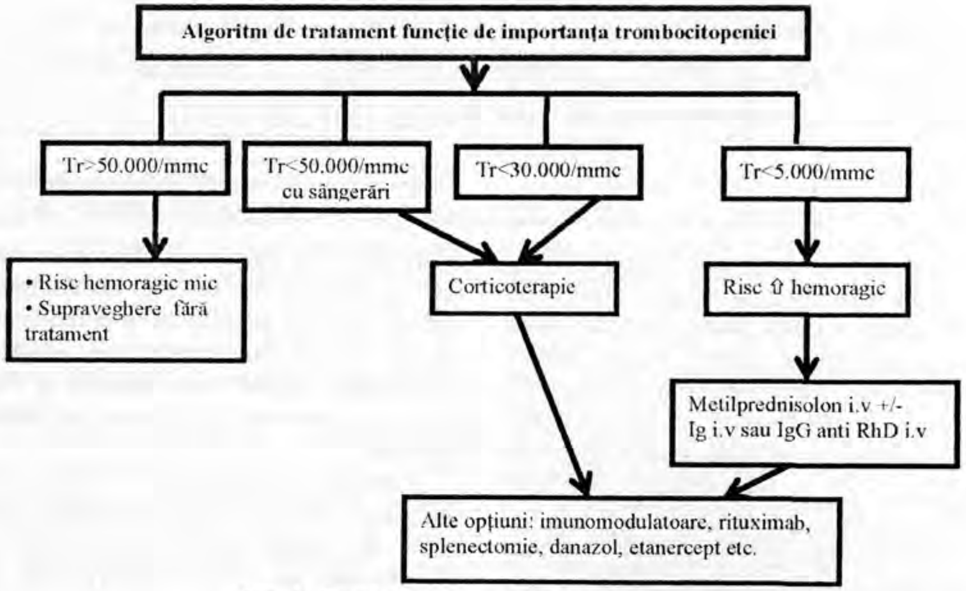

Algoritm de tratament funcţie de importanţa trombocitopeniei
Tr>50.000/mmc
Tr<50.000/mmc cu sângerări
Tr<30.000/mmc
Tr<5.000/mmc
• Risc hemoragic mic
• Supraveghere fără tratament
Corticoterapie
Risc ⇧ hemoragic
Metilprednisolon i.v +/- Ig i.v sau IgG anti RhD i.v
Alte opţiuni: imunomodulatoare, rituximab, splenectomie, danazol, etanercept etc.

Fig. 1. Trombocitopenii - Algoritm de tratament

în cazul splenomegaliei; corticoterapie, imunosupresoare - PTI,

- importanţa trombocitopeniei,
- prezenţa semnelor hemoragice.

CORTICOTERAPIA ÎN TRATAMENTUL TROMBOCITOPENIILOR IMUNE

Mecanismele generale de acţiune a corticosteroizilor (CS) pot fi genomice (mediate de receptorul corticosteroizilor-CSR) sau non-genomice. Acestea din urmă implică alterarea statusului funcţional al membranei celulare şi se împart în specifice şi nespecifice.

Căile moleculare de acţiune a CS includ: membrana celulară, receptorii CS, căi de semnal intracelular, interacţiunea dintre ARN şi ADN (fig. 2).

Există două izoforme ale receptorului pentru corticosteroizi alfa şi beta. Numai receptorul α este capabil să lege corticosteroizii. Izoforma α (CRα) poate acţiona ca un inhibitor al izoformei α (CRα). În absenţa ligantului, CRα este menţinut în citoplasmă ca un complex multiproteic inactiv fiind alcătuit din 2 molecule hsp90 şi alte proteine precum imunofilina p59 şi calreticulina. Legarea corticosteroizilor (CS) la CRα induce modificări conformaţionale ale receptorului pentru corticosteroizi (CR) şi disocierea secvenţială a receptorului din complexul multiproteic. După formarea complexului CS-CR, CR se dimerizează şi se transactivează, iar complexul CS-CR este translocat în nucleu pentru a se lega la porţiunile ADN specifice, elementele răspunsului glucocorticosteroid (4,5).

Modul de acţiune a CS în tratamentul trombocitopeniei este complex şi implică mai multe mecanisme posibile:

1. Scăderea distrucţiei trombocitelor acoperite de Ac în splină sau măduva osoasă (fenomen de down-regulation a receptorilor Fc ai monocitelor/macrofagelor).
2. Scăderea producţiei de Ac în splină sau măduva osoasă (efect obţinut de obicei după câteva săptămâni cu doze mari de CS).
3. Creşterea producerii de trombocite posibil secundară scăderii efectului imunoglobulinelor antiplachetare asupra trombopoiezei, a diminuării distrucţiei intramedulare a trombocitelor acoperite cu Ac înainte de a fi eliberate în circulaţie şi a sintezei de Ac de către limfocitele din măduva osoasă (4,5,6).

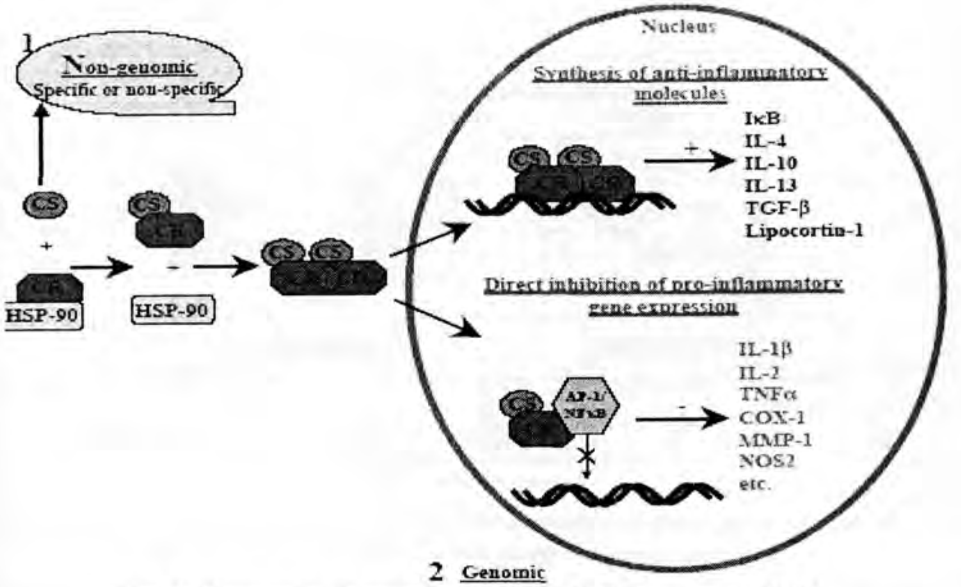

1
Non-genomic
Specific or non-specific
CS
+
CR
HSP-90
CS
CR
-
HSP-90
CS
CS
Nucleus
Synthesis of anti-inflammatory molecules
+
IκB
IL-4
IL-10
IL-13
TGF-β
Lipocortin-1
Direct inhibition of pro-inflammatory gene expression
AP-1/ NFκB
-
IL-1β
IL-2
TNFα
COX-1
MMP-1
NOS2
etc.
2 Genomic

Fig. 2. Mecanismul de acţiune al CS (după IC Chikanza et al. 2003)

SCHEMA TERAPEUTICA CU CORTICOSTEROIZI ÎN TROMBOCITOPENIILE IMUNE

Corticosteroizii reprezintă prima linie convenţională de tratament a trombocitopeniilor imune. Se începe cu 1 mg/kgc/zi de prednison. În 30 - 35% se înregistrează o remisiune completă (Tr > 150.000/mmc). Eficacitatea este rapidă la aceşti pacienţi, în 24-48 ore sindromul hemoragic se corectează şi trombocitele încep să crească, atingând o valoare normală după 1-2 luni. Jumătate din pacienţi au o remisiune parţială (Tr = 100.000-150.000/mmc), efectul apărând după 6 săptămâni - 3luni de corticoterapie cu dispariţia sindromului hemoragipar. În 10-15% din cazuri nu se remarcă nici un răspuns la tratament cu menţinerea numărului de trombocite sub 100.000/mmc. În aceste situaţii se administreaza în continuare PDN 20-30 mg/zi timp de 6 luni. Dacă după 6 luni de terapie cu corticosteroizi trombocitele nu se menţin la un nivel de siguranţă sau dacă apare recăderea ne aflam în faţa unui caz de corticorezistenţă (7).

CORTICOREZISTENŢA

Corticorezistenţa se poate dezvolta ca urmare a alterărilor ce apar la orice nivel al căilor de acţiune a CS.

Au fost înaintate mai multe ipoteze privind mecanismele corticorezistenţei. Dintre acestea fac parte:

1. Reducerea numărului de receptori pentru CS (CSR) şi/sau reducerea afinităţii ligandului (legării de limfociteleT).
2. Schimbări polimorfice şi/sau supraexpresia proteinelor/co-proteinelor de legătură (chaperone/co-chaperones). Aceste proteine aparţin complexului multiproteic CSR şi sunt clasificate în chaperones (ex. hsp90, hsp70, hsp56, hsp40) şi co-chaperones (ex. imunofilina, kinaze). Supraexpresia genei pentru Hsp90 conduce la scăderea răspunsului la CS.
3. Modificări ale statusului de fosforilare al CSR. Perturbările de fosforilare ale

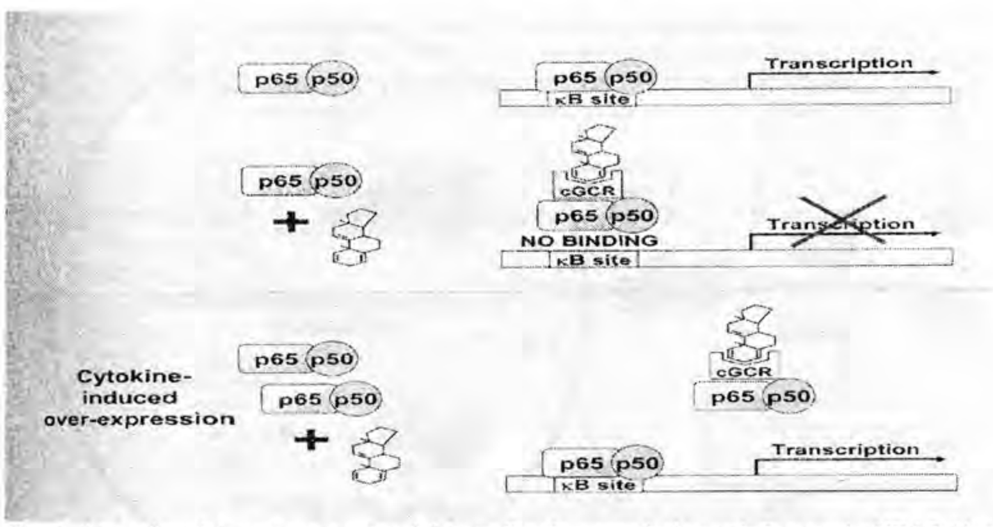


Fig. 3. Mecanismul de creştere a expresiei factorilor de transcripţie pro-inflamatori - NF-kB (după F Bttgereit et al. 2005)

CSR duc la o diminuare a activităţii receptorului cu scăderea consecutivă a posibilităţii de răspuns la CS.

4. Supraexpresia izoformei β a CSR. CSR este reprezentat de 2 izoforme α şi β. CRα mediază efectele CS, iar CRβ are rol inhibitor asupra CRα şi nu leagă CS. În corticorezistenţă, izoforma CRβ poate fi supraexprimată în celulele mononucleare periferice.

5. Prezenţa genei MDR1 (multidrug resistance gene) determina expresia unei pompe de eflux a CS din celulă.

6. Alterarea expresiei ligandului membranar al CSR.

7. Creşterea expresiei factorilor de transcripţie inflamatori (fig. 3).

Factorul de transcripţie proinflamator NF-Kβ format din 2 subunităţi p65 şi p50 se leagă de ADN pe locusul Kâ inducând transcripţia unor proteine reglatorii, majoritatea proinflamatorii. Glucocorticoizii pot inhiba acest proces prin efecte genomice de transrepresie. Complexul CS-CR se leagă de NF-Kβ şi previne legarea sa la locul de legătură Kβ. Când există un dezechilibru între numărul moleculelor de factori de transcripţie şi numărul de complexe CS-CR, în sensul creşterii numărului de factori de transcripţie, rezultatul este corticorezistenţa (4,5,6).

Strategia terapeutică în caz de recădere sau corticorezistenţă este redată în fig. 4.

ALTE OPŢIUNI TERAPEUTICE ÎN CAZUL TROMBOCITOPENIILOR CORTICOREZISTENTE

1. Imunoglobuline i.v. în doza de 0,4g/kg/zi timp de 5 zile au acţiune rapidă, trombocitele începând să crească din a doua zi, fiind astfel ideale în tratamentul cazurilor cu hemoragii masive sau preoperator. Mecanismul de acţiune constă în diminuarea fagocitozei prin saturarea receptorilor Fc ai macrofagelor şi scăderea producţiei de Ac (1,7).

2. Imunoglobuline anti Rhesus D (Anti-D) i.v. au efect tardiv (după 72 ore) şi nu pot fi folosite în situaţii acute. De asemenea nu pot fi administrate la pacienţii Rh- sau splenectomizaţi deoarece mecanismul de acţiune se bazează pe fixarea pe hematiile pacienţilor Rh+ şi saturarea posibilitaţii de fagocitoză a macrofagelor (1,7).

3. Splenectomia se ia în consideraţie la pacienţii cu :

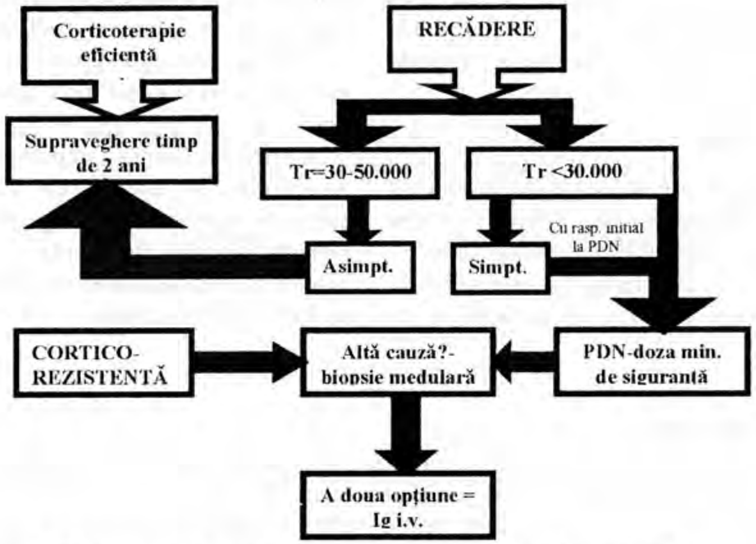


Fig.4 Algoritm terapeutic în caz de recădere şi corticorezistenţă

- Tr <10.000/mmc după 6 luni de corticoterapie

- Tr <30.000/mmc după 3 luni de corticoterapie

- recăderi frecvente

Indicaţia de splenectomie trebuie individualizată deoarece sunt posibile şi răspunsuri tardive la corticoterapie. Remisiunile apar în două treimi din cazuri, evoluţia favorabilă fiind influenţată de numărul crescut de Tr preoperator sau la 10 zile postoperator şi sexul feminin (7,8).

4. Danazolul este un androgen de sinteză, doza de administrare fiind 600-800 mg/zi. Este eficient în 60% cazuri, dar cu efect tranzitor. Printre mecanismele posibile de acţiune se enumeră modularea expresiei FcR pe macrofage, împiedicând opsonizarea şi distrucţia plachetelor, are, de asemenea, posibil o funcţie imunomodulatoare şi, prin structura sa asemănătoare cu colesterolul, modifică interacţiunea anticorpilor cu antigenele membranare, alterând funcţiile membranei celulare (aspect studiat în sindromul antifosfolipidic) (7,9).

5. Medicaţia imunosupresoare (ciclofosfamida, azathioprina, actinomicina, alcaloizii de Vinca (efect rapid - 7 zile), ciclosporina se poate folosi în monoterapie sau terapie combinată cu CS.

6. Alte terapii propuse : α-Interferon recombinant, Dapsona, Acid ascorbic, Colchicina, Etanercept, Rituximab cu răspuns susţinut mai ales la cei splenectomizaţi, Ac monoclonali anti ligand CD40 în combinaţie cu factori de creştere şi dezvoltare megacariocitară. Tranfuzia plachetară cu puls-terapie cu Metilprednisolon 1g/zi, 3 zile consecutiv, se utilizează în cazurile cu risc vital, refractare la alte tratamente (răspuns scurt care tinde să scadă cu fiecare doză (10).

PARTICULARITAŢI

În LES splenectomia reprezintă o problemă controversată. Majoritatea trombocitopeniilor nu răspund, de aceea trebuie rezervată pacienţilor cu LES care nu răspund la nici un alt tratament. Atât în LES cât şi în sindromul antifosfolipidic prezenţa trombocitopeniei nu protejează pacientul de tromboză şi având în vedere că tratamentul trombozei necesită anticoagulante pentru profilaxie, medicaţie ce scade şi mai

mult numărul de trombocite, se asociază obligatoriu CS sau Ig i.v. În sindromul. Felty splenectomia corectează prompt trombocitopenia (10,11).

CONCLUZII

Mecanismul predominant de producere al trombocitopeniilor în bolile ţesutului vasculo-conjunctiv este cel mediat imun.

Tratamentul cu prednison este ieftin şi eficient pentru majoritatea pacienţilor cu trombocitopenii imune, iar răspunsul la CS reprezintă un factor de predicţie al bolii.

Corticorezistenţa apare la un procent mic de cazuri şi poate avea mecanisme multiple.

Corticorezistenţa impune reevaluarea pacientului şi excluderea altor posibile cauze de trombocitopenie (poate fi necesară puncţia biopsie medulară) şi individualizarea tratamentului ulterior funcţie de boala de bază şi severitatea ei.

BIBLIOGRAFIE

1. Diaz Gonzales F, Ginsberg MH. Platelets and Rheumatic Diseases. In: *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2005, 252-259.
2. Ziakas PD, Giannouli S, Zintaras E., Tzioufas AG, Voulgarelis M. Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1366-1369.
3. Scofield RH, Bruner GR, Kelly JA et al. Thrombocytopenia identifies a severe familial phenotype of systemic lupus erythematosus and reveals genetic linkages at 1q22 and 11p13. *Blood* 2003; 101 (3): 992-997.
4. Buttgereit F, Saag KG, Cutolo M, da Silva JAP, Bijlsma JWJ. The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005; 34 (1): 14-21.
5. Chikanza IC, Kozaci D, Chernajovsky Y. The molecular and cellular basis of corticosteroid resistance. *J Endocrinol* 2003; 179: 301-310.
6. Chikanza IC, Kozaci D. Corticosteroid resistance in rheumatoid arthritis: molecular and cellular perspectives. *Rheumatol* 2004; 43: 1337-1345.
7. Popescu DM. Purpura trombocitară. În: *Hematologie Clinică*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1994, 232-244.
8. Galindo M, Khamashta MA, Hughes GRV. Splenectomy for refractory thrombocytopenia in antiphospholipidic syndrome. *Rheumatol* 1999; 38: 848-853.
9. Kavanaugh A. Danazol therapy in thrombocytopenia associated with the antiphospholidic antibody syndrome. *Ann Intern Med* 1994; 121: 767-768.
10. Leuzii RA, Davis GH, Cowchock FS, Murphy S, Vernick JJ. Management of immune thrombocytopenic purpura associated with the antiphospholipidic antibody syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 197-200.
11. Hakim AJ, Machin SJ, Isenberg DA. Autoimmune thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: the response to splenectomy. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 20-25.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

PLACE DE LA VIDEOCAPSULE ENDOSCOPIQUE DANS MALADIE DE CROHN

Anca Trifan, C. Stanciu, Elena Toader, Maria Creţu
Université de Medeciné et de Pharmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Institut de Gastroentérologie et Hépatologie de Iaşi

ROLE OF VIDEOCAPSULE ENDOSCOPY IN CROHN'S DISEASE (Abstract): The technical and scientific improvements of the miniature electronic equipment made possible the occurrence of videocapsule endoscopy (VCE), which is a device having an enormous non-invasive investigation potential of the small intestine. One of the most attractive indications of VCE is the suspicion of Crohn's disease that has not been confirmed using standard imaging techniques. **Aim**: To assess the value of VCE in the diagnostic work-up of patients in whom there is clinical suspicion of small bowel Crohn's disease that cannot be confirmed using conventional techniques (upper and lower endoscopy, small bowel follow-through). **Patients and Methods**: A total of 21 patients (10 men, 11 women, mean age 36±7 years) with clinical and biochemical suspicion of Crohn's disease were included in the study. All the patients were evalueded before by the small bowel follow through, upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy. **Results**: In 15 patients (68%), lesions supporting the Crohn's disease diagnosis were detected by VCE. Complete visualization of the small bowel was achiered in all patients except for one where the capsule stopped upstream of a stenosis located at the terminal ileum level. The most frequent lesions included mucous érosions, aphtae, lineal or serpiginous mucous lesions, ulcers and fissures. **Conclusions**: VCE is an effective modality for diagnosis patients with suspected Crohn's disease undetected by conventional diagnostic techniques. **Key words**: CAPSULE, CROHN'S DISEASE, SMALL BOWEL, IMAGING TECHNIQUES

L'incidence de la maladie de Crohn (MC) s'accroît dans tout le monde, y compris la Roumanie (1,2). La MC peut affecter tout segment du tractus gastro-intestinal, la localisation la plus fréquente en restant l'intestin grele. Le diagnostic est souvent difficile car les symptômes révélateurs (douleurs abdominales, diarrhée, perte du poids) sont peu spécifiques et les techniques imagistiques y compris la tomodensitométrie (CT) et la résonance magnétique (IRM), sont insatisfaisantes.

Le grele, tout particulierement, par sa longueur de plusieurs metres rend l'exploration endoscopique malaise, limitée et souvent difficile a supporter par le malade. Evidemment, on avait besoin d'une nouvelle technique endoscopique, confortable pour le patient et facile a utiliser par le gastroentérologue, exigences accomplies avec l'apparition de la vidéocapsule endoscopique (VCE).

Le but de notre étude c'est juste l'évaluation de la VCE dans le diagnostic de la MC.

PATIENTS ET MÉTHODES

Durant l'intervalle février 2003 - décembre 2005, vingt et un patients, suspects de MC furent hospitalisés dans l'Institut de Gastroentérologie et Hépatologie de Iaşi afin d'etre évalués par la VCE. Tous les patients ont été préalablement évalués par transit intestinal baryté, endoscopie digestive supérieure et coloscopie. Apres avoir le consentement du patient, la capsule était avalée le matin, vers 9 heures a jeun. Quatre enveloppes de PEG ont été administrées aux malades un jour avant la procédure ; toute médication, retardant la vidange gastrique et le transit intestinal (antispasmiques, narcotiques) ou adhérant a la muqueuse intestinale (sucralfat, préparation de fer) fut interrompue trois jours avant l'administration de la capsule. Nous n'avons pas utilisé de prokinétique pour accélérer la vidange gastrique.

Le systeme Given Imaging comprend une capsule endoscopique a usage unique, un systeme d'antennes collées sur l'abdomen et relié a un enregistreur externe portable, alimenté par une batterie et une station informatique de génération, puis de lecture de l'enregistrement. La capsule transmet a l'enregistreur deux images par seconde pendant toute la durée de l'examen, soit, habituellement, 8 heures. La position de la capsule dans l'intestine peut etre précisée au cours de la capture des images.

Deux heures apres l'ingestion de la capsule on a permis au patient la prise de boisson ainsi qu'un léger repas celui-ci au bout de quatre heures. La propulsion de la capsule est passive, liée au péristaltisme intestinal, celle-ci étant ensuite éliminée dans les selles.

Les patients resterent hospitalisés jusqu'a l'élimination de la capsule.

RESULTATS

Les caractéristiques des patients sont présentes dans le tableau I.

Tous les patients ont aisément ingéré la capsule, sans problemes (symptômes) secondaires pouvant etre attribués a celle-ci. Quinze patients (68%) ont été diagnostiqués avec MC en base des aspects fournis par VCE. L'âge moyen était de 36±7 ans, avec légere prédominance chez les femmes, certains patients présentant plus qu'un seul symptôme.

L'examen de l'intestin grele été complet chez tous les patients (95%) excepté un seul cas ou la capsule fut retenue en amont d'une sténose (fig. 1).

La rétention intestinale de la capsule

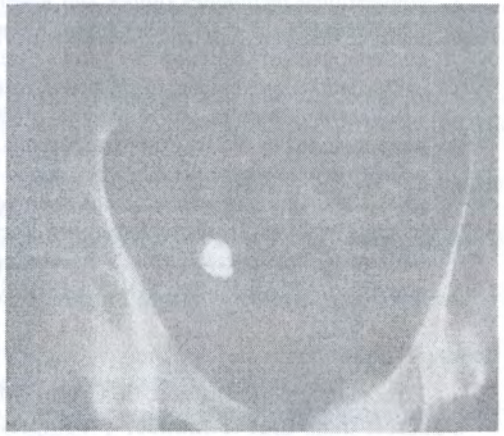


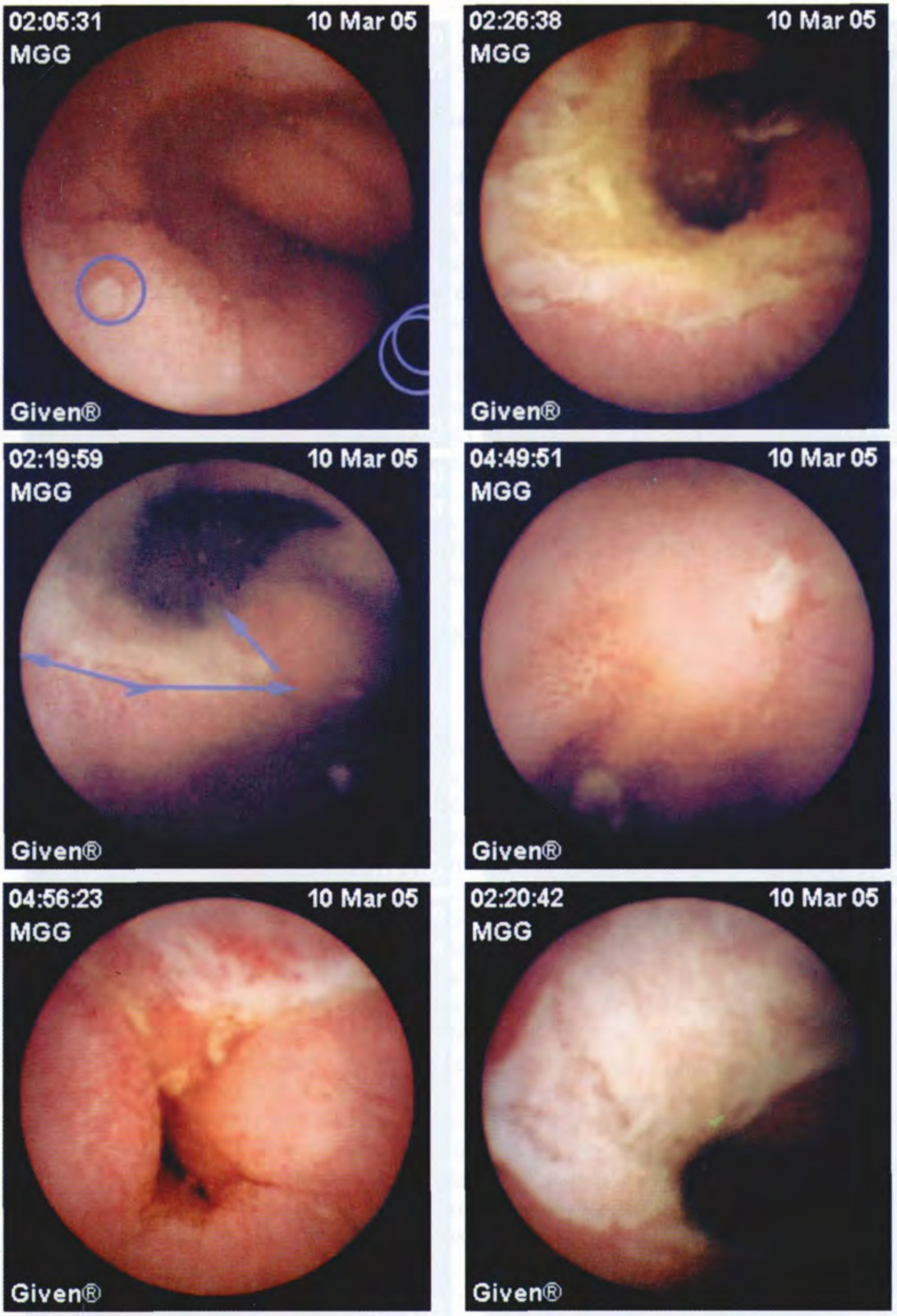
Fig. 1. La capsule retenue en amont d'une sténose iléale

TABLEAU I

Les caractéristiques des patients explorés par VCE

Patients et symptômes	Paramètres	Patients diagnostiqués avec la MC en base des aspects fournis par VCE
Patients (nombre)	21	15 (68%)
Âge (ans) moyen (extrême)	36 (18-52)	30,5 (18-46)
Femmes (%)	52,4	60
Douleur abdominale* (%)	86,3	100
Diarrhée* (%)	77,2	80
Perte du poids* (%)	63,6	73,3
Anémie* (%)	68,1	66,6

*certains patients présentaient plus qu'un seul symptôme



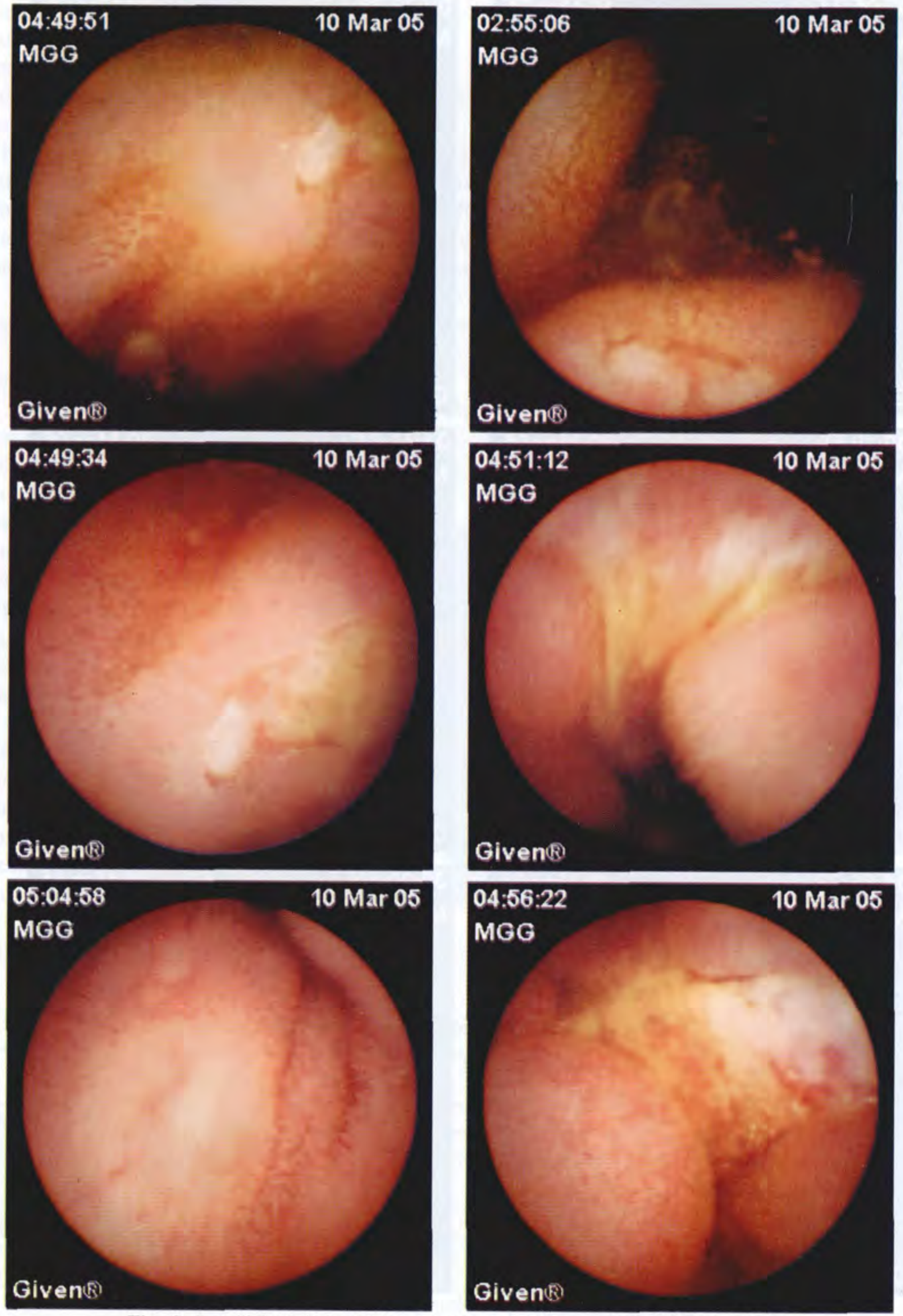


Fig. 2. Les lésions intestinales suggérant le diagnostic de MC par VCE

n'a pas constitué une indication de laparotomie en urgence, le malade étant opéré 2 semaines apres (avec confirmation de la sténose et du diagnostic histologique de la MC).

Les lésions intestinales (modification de la muqueuse) suggérant le diagnostic de MC par VCE sont multiples et variées : érosions de la muqueuse, lésions mucorales aphteuses, ulceres fissurés ou a forme irréguliere, aspect de pierres de pavé, granulation de la muqueuse, perte du pattern vasculaire et rétrécissement (sténose) de la lumiere intestinale. Une ou plusieurs de ces lésions localisées plus fréquemment (75%) dans l'iléon ont été mises en évidence chez 15 patients (68%) de notre étude (fig. 2).

Pour la reste de patients, la VCE a relevé soit un aspect normal (n=3), soit des modifications suggérant d'autres affections (angiodisplasie=2, tumeur=1).

L'analyse des images prend environ 90 minutes.

DISCUSSIONS

Examiner l'intestin grele – la derniere frontiere de l'endoscopie – est indispensable compte tenu de la fréquence des lésions intestinales. Les différentes méthodes d'exploration de l'intestin grele restent cependant imparfaites. Evidement, on avait besoin d'une nouvelle technique endoscopique, qui permette d'examiner la totalité de l'intestin grele, confortable pour le patients et facile a utiliser par le médecin, exigences accomplies avec l'apparition de la vidéocapsule endoscopique. Celle-ci grâce au travaux de Swain (3) et d'Iddan (4), présentée pour la premiere fois en 2000, appelée initialement M2A et a présent Pillcam SB. Plus de 300000 patients dans le monde ont bénéficié de cette investigation par vidéocapsule et plus de 3000 publications lui sont consacrées.

La VCE a été comparée a d'autres méthodes d'investigation dans le diagnostic de la MC s'avérant supérieure a push-endoscopie, l'ileoscopie, tomodensitométrie et la résonance magnétique.

Fireman et al. (5) rapportent un diagnostic de sensibilité de la VCE de 71% chez les malades aux symptômes suggestifs de MC, et chez lesquels l'endoscopie digestive, la coloscopie et le transit intestinal baryté étaient normaux. Bien que le transit du grele a la baryté avec ou sans entéroclyseur reste une méthode d'imagerie largement utilisée en routine clinique, dans une meta-analyse incluant 9 études comparatives la sensibilité totale de la VCE pour le diagnostic de MC a été de 66% par rapport a seulement 24% pour l'examen radiologique baryté du grele (6).

L'endoscopie apporte sa contribution a l'exploration de l'intestin grele avec la vidéoentéroscopie poussée mais celle-ci reste lourde a mettre en oeuvre et limitée aux explorations des premieres anses intestinales. La vidéoentéroscopie a été comparée a la VCE dans le diagnostic de la MC en deux études (7,8), la vidéoénteroscopie précisant le diagnostic seulement 7% par rapport a 51% pour VCE ; évidemment le faible apport diagnostique de la push-endoscopie reflete l'impossibilité de la méthode d'examiner l'intestin grele sur toute son étendue, désavantage qui vient s'ajouter a beaucoup d'autres encore (disconfort du patient, besoin de sédation, complications).

L'entéroscopie intraoperatoire peut visualiser tout le grele, mais elle présente d'importantes limites techniques, n'étant que sporadiquement effectuée et en peu de centres hospitaliers.

La VCE s'est prouvée supérieure a l'iléoscopie dans la diagnostic de la MC, la sensibilité pour la VCE étant de 61% par rapport a seulement 46% pour l'iléoscopie (6).

Plusieurs études ont comparé la valeur de la VCE avec la tomodensitométrie (la CT entérographie) (9-11) la sensibilité pour la VCE de 75% par rapport a seulement 37% pour la CT.

En fin, la VCE s'est démontrée supérieure a *l'IRM*, la sensibilité 60% comparativement a 40% dans l'exploration du grele (12).

L'IRM tend a s'imposer comme méthode alternative de substitution au transit du grele, pour le diagnostic initial et le suivi sous traitement des poussées de MC (12).

Les patients avec MC présentent un risque réel de blocage de la progression de la capsule. Un contrôle radiologique préalable a l'engerement de la capsule paraît donc justifié chez ces patients.

Pourtant, ces investigations ne mettent pas toujours en évidence les sténoses, qui peuvent entraîner la rétention de la capsule. Pennazio et al. (13) rapportent la rétention de la capsule chez 5% des patients a examen radiologique (transit intestinal baryté) négatif. La „*patency capsule*" est un dispositif constitué d'une capsule autosoluble et d'un détecteur de métaux permettant de la localiser au niveau de l'abdomen. La patency capsule permet donc de calibrer la lumiere digestive; lorsque sa progression est arretée par une sténose, elle dissout 40 a 80 heures apres l'ingestion et ne devrait donc pas entraîner d'occlusion intestinale. Sa tardive dissolution (40-48 h) peut meme entraîner un épisode occlusiv. Il ne faut pas aussi négliger son prix. Dans le cas de notre patient, chez lequel la VCE fut retenue au niveau d'une sténose, on a effectué antérieurement un transit baryté du grele pour éliminer le risque d'une rétention, mais celui-ci n'a pas relevé la sténose. Il y a meme certains auteurs qui considerent que la vidéocapsule est un bon moyen pour explorer les sténoses du grele dans la MC, l'éventuelle rétention de la capsule venant simplement confirmer l'indication d'un traitement chirurgical (14).

Dans la situation particuliere de la MC, la VCE, en tant que modalité imagistique, connaît des limites: sans l'habilité de biopsier l'aire aux modifications suspectes, le diagnostic de MC doit se borner a la corrélation avec la symptomatologie clinique et d'autres méthodes de diagnostic. Dans notre étude, 68% des patients a la symptomatologie clinique suggestive de MC, mais auxquels le transit intestinal baryté, l'endoscopie digestive supérieure et la coloscopie étaient dans les limites normales, ont présenté des aspects compatibles avec le MC a l'examen avec VCE. Malheureusement la VCE permet d'examiner la totalité de l'intestin grele mais sans possibilité de prélevement d'une biopsie, ni de geste thérapeutique. Nos résultats ont été similaires a ceux publies dans la littérature de spécialité (5,6).

On a proposé un scoring index pour l'évaluation de la MC en base des modifications relevées a l'aide de la VCE, incluant 5 parametres (érytheme, oedeme, nodosité, ulcération, sténose) (15), mais l'utilité et l'applicabilité de cet indexe réclament encore d'etre validées. L'utilité de la VCE comme procédure diagnostique dans des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin grele fait encore l'objet des multiples études et le résultat de celles-ci conditionnent l'utilisation rationnelle. (16). Les études publiées, a ce moment (5,17,18,19), ont démontre les avantages de la VCE vers d'autres méthodes d'exploration de l'intestin grele, dans l'evidencemment nonimagistique des érosions, de l'inflammation de la muqueuse et des ulcérations suggestives pour le MC. De plus, VCE, comme méthode d'investigation de l'intestin grele a déterminé des modifications dans l'approche diagnostique et thérapeutique des patients suspectés et meme sur ceux avec MC précisé, la majorité des études publiées suggérant que la vidéocapsule représente la modalité diagnostique a préférer pour le sans sténoses (5,9,17-20).

CONCLUSIONS

La VCE semble indiquée en cas de suspicion de MC, lorsque la gastroscopie, la coloscopie avec iléoscope et le transit du grele (avec entéroclyse ou entéroscanner) sont négatifs.

L'étude a été présentée à la session Journées Francophones de la Pathologie Digestive, XXX-ème édition, Paris, mars 2006.

REFERENCES

1. Stanciu C. *Boala Crohn*. Iaşi: Ed. Junimea, 1982.
2. Diculescu M. *Boala Crohn în practica clinică*. Bucureşti: Ed. Cartea Universitară, 2003.
3. Gong F, Swain P, Mills T. Wireless endoscopy. *Gastrointest Endoscop* 2000; 51: 725-729.
4. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. Nature 2000; 405: 417.
5. Fireman Z, Mahajna E, Broide E et al. Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endosocpy. *Gut* 2003; 52: 390-392.
6. Triester SL, Leighton JA, Gurudu SR et al. A meta-analysis of capsule endoscopy (CE) compared to other modalities in patients with non stricturing small bowel Crohn disease (NSCD). *Am J Gastronterol* 2004; 99: S271-S272.
7. Chong AKH, Taylor A, Miller A et al. Capsule endoscopy vs push enteroscopy and enteroclysis in suspected small-bowel Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 255-261.
8. Toth E, Fork FT, Almquist P et al. Should capsule endoscopy be the first line imaging examination in patients with suspected small bowel crohn's disease? Paper presented at ICCE 2004.
9. Eliakim R, Suissa A, Yassin K, et al. Wireless capsule video endoscopy compared to barium follow-through and computerised tomography in patients with suspected Crohn's disease: final report. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 519-522.
10. Hara AK, LeightonJA, Sharma VK et al. Imaging of small bowel disease: comparised of capsule endoscopy standard endoscopy, barium examination, and CT. *RadioGraphics* 2005; 25: 697-711.
11. Voderholzer WA, Ortner M, Rogalla P et al. Diagnostic yield of wireless capsule enteroscopy in comparison with computed tomography enteroclysis. *Endoscopy* 2003; 35: 1009-1014.
12. Goelder SK, Schreyer AG. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2005;
13. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004; 126: 643-653.
14. Cheifetz AS, SD, Lewis BS. Small bowel obstruction: indication or contraindication for capsule endoscopy. *Gastrointes Endosc* 2004; 59: AB102.
15. Lewis BS, Legnani PE, Gralnek IM et al. The Crohn's Disease Capsule Endoscopic Scoring Index: a new disease activity scale. *Gastroenterology* 2004; 126: A124.
16. Hommes DW, van Deventer SJ Endoscopic in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1561-1573.
17. Mow WS, Lo SK, Targan SR et al. Initial experience with wireless capsule eneteroscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 31-40.
18. Ge ZZ, Hu YB, Xiao SD. Capsule endoscopy in diagnosis of small bowel Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1349-1352.
19. Herrerias JM, Caunedo A, Rodriguez-Tellez M et al. Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease and negative endoscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 564-568.
20. Melemed GY, Lo SK. Capsule endoscopy: Practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 411-422.
21. Albert JG, Martiny F, Krummenerl A et al. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut* 2005; 52: 1721-1727.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2006 – vol. 110, nr. 2

CONSIDERAŢII DIAGNOSTICE ÎN RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ

Alina Pleşa[1,2], Anişoara Iordache[1], Anca Agavriloaie[2]
1 Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Departamentul de Medicină internă

CLINICAL PROFILES OF ULCERATIVE COLITIS (Abstract): Ulcerative colitis is a worldwide disorder, although its precise incidence varies; it is an inflammatory disorder that affects the rectum and extends proximally to affect a variable extent of the colon. The aim of this study is to evaluate clinical and laboratory data in a retrospective study made in 421 patients recovered between 1999-2003 in the gastroenterology unit. **Key words**: ULCERATIVE COLITIS, INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, DIAGNOSIS

Rectocolita ulcero-hemoragică reprezintă o afecţiune inflamatorie cronică idiopatică, interesând exclusiv colonul, fiind limitată la mucoasă şi grevată de numeroase complicaţii intestinale şi extraintestinale. Obiectivul principal al lucrării l-a reprezentat evaluarea incidenţei, particularităţile clinico-evolutive şi profilul paraclinic al pacienţilor cu RCUH internaţi în Institutul de Gastroenterologie între anii 1999-2003.

MATERIAL ŞI METODĂ

Folosirea analizei retrospective a dosarelor medicale, precum şi a înregistrărilor radiologice şi endoscopice a permis constituirea unui grup neomogen de 421 de cazuri, dintre care 255 de bărbaţi şi 166 de femei, cu vârstele cuprinse între 19 şi 75 de ani (46±7ani).

Selecţionarea s-a făcut pe baza a trei categorii de criterii:

1. Criterii clinico-evolutive - episoade acute recurente de diaree, rectoragii, dureri abdominale şi alte simptome secundare nespecifice: febră, scădere ponderală, astenie, tulburări dispeptice.

2. Criterii paraclinice - endoscopice şi radiologice.

Explorarea radiologică constă în utilizarea radiografiei abdominale standard şi a irigografiei, iar explorarea endoscopică constă în rectosigmoidoscopie şi colonoscopie. Datele obţinute din explorarea imagistică au fost ulterior completate, corelate şi comparate cu datele clinice şi de laborator, date obţinute din analiza dosarelor medicale.

3. Criterii morfopatologice - biopsia se practică odată cu examenul endoscopic, de regulă din mucoasa rectală. Vor fi prelevate mai multe fragmente.

PROTOCOLUL DE ANALIZĂ CLINICĂ ŞI DE INVESTIGAŢII

Evaluarea cazurilor s-a făcut pe baza datelor demografice, clinico-evolutive, paraclinice (radiologice, endoscopice, de laborator) şi morfopatologice:

1.1. Aspecte demografice
1.2. Vârstă (ani)
1.3. Sex (B/F)
1.4. Mediu (rural/urban)
1.5. Aspecte clinice:

- simptome - rectoragii, diaree, dureri abdominale, scădere ponderală, febră, anorexie, disconfort epigastric, tulburări dispeptice, greţuri, vărsături;
- examen clinic - abdomen destins şi dureros, semne de anemie şi carenţă ferică, hepatomegalie ocazională;
- tuşeu rectal dureros;
- semne clinice ale complicaţiilor locale - inflamaţia perianală, stenoza rectocolonică, perforaţia intestinală, megacolonul toxic, hemoragia masivă asociată cu şoc hipovolemic, cancerul şi complicaţiile sistemice cutanate, articulare, hepatice, oculare şi altele.

1.6. Aspecte paraclinice:

- analize de laborator;
- rectosigmoidoscopia şi colonoscopia;
- irigografia;
- biopsia din mucoasa rectală.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. *Profilul demografic*

Se constată că afecţiunea apare frecvent între 30 şi 60 de ani şi este rară sub 20 de ani sau peste 70 de ani. Are două vârfuri de incidenţă: 20-30 de ani şi 60-70 de ani.

De asemenea, se observă o incidenţă mai mare a cazurilor la bărbaţi, iar raportul între sexe este egal cu 1,5.

În România, studii ale incidenţei RCUH demonstrează că frecvenţa cazurilor internate a înregistrat o creştere lentă şi constantă, lucru dovedit şi de această lucrare. Această creştere se corelează cu creşterea generală a incidenţei internaţionale a cazurilor de boli inflamatorii intestinale.

Se subliniază corelarea prevalenţei geografice diferite cu factorii socio-economici, RCUH fiind favorizată de condiţii de viaţă particulare ţărilor industrializate. Există o incidenţă crescută în rândul populaţiei cu nivel socio-economic dezvoltat: persoanele cu responsabilitate profesională mare, gradul crescut de stress, persoanele cu un grad de educaţie superior din mediul urban faţă de cel rural, alimentaţia mai puţin naturală, bazată preponderent pe rafinare industrială şi prelucrare termică, precum şi evitarea alăptării la sân.

În Clinica de Gastroenterologie, dintr-un total de 444 de cazuri diagnosticate şi tratate de boli inflamatorii intestinale idiopatice, în intervalul de timp 1999-2003 421 de cazuri prezintă RCUH, iar 23 de cazuri prezintă boala Crohn. Acest lucru se datorează incidenţei crescute a RCUH comparativ cu boala Crohn, dar şi simptomatologiei mai „zgomotoase", ceea ce permite un diagnostic de acurateţe mai precoce.

2. *Profilul etiologic*

Etiologia bolii este necunoscută, dar anumite caracteristici sugerează 3 tipuri de factori etiologici (patogenie multifactorială):

2.1. Factorii genetici

Implicarea factorilor genetici se bazează pe o certă agregare familială. 6% dintre pacienţi relatează existenţa unor antecedente familiale de RCUH şi boală Crohn. Studiile familiale au o valoare relativă, întrucât nu se bazează pe investigaţia endoscopică, ci doar pe anamneză.

2.2. Factorii de mediu:

a) Factorii infecţioşi

Există înregistrări ale rezultatelor coproculturilor la 235 dintre pacienţii cu RCUH, dar nu s-au evidenţiat microorganisme patologice specifice. Coprocultura se realizează pentru excluderea unor diagnostice diferenţiale ca dizenteria, amebiaza, salmoneloza.

b) Fumatul

Rectocolita ulcero-hemoragică este mai frecventă la nefumători şi la marii fumători în perioada de oprire a fumatului. Din cei 421 de pacienţi 210 sunt nefumători, 159 sunt fumători şi 50 au fumat în trecut. Nu se înregistrează în foile de observaţie debutul RCUH în urma renunţării la fumat.

c) Factorii alimentari/alergici

Nu se demonstrează la pacienţii internaţi în clinică alergia la proteinele din lapte, dar există o asociere în 24% din cazuri cu boli alergice (astm bronşic, urticarie, eczeme).

d) Factorii psihosomatici

Pacienţii cu RCUH relatează debutul episoadelor acute de RCUH după un şoc emoţional în aproximativ 10% din cazuri.

La 38% dintre pacienţi s-a efectuat examenul psihiatric. Aceşti pacienţi prezintă în general o personalitate de tip anxios, cu trăsături care rezidă în imaturitate afectivă, egocentrism, narcisism, dependenţă maternă, pasivitate, lipsă de energie, de ambiţie şi de entuziasm, stare astenico-depresivă, dar foarte rar sunt diagnosticaţi cu devieri psihologice.

d) Medicamentele

Nu s-a demonstrat implicarea anumitor medicamente în etiologia RCUH la pacienţii luaţi în studiu. Este incriminat în unele studii rolul AINS, al anticoncepţionalelor şi al unor antibiotice de a produce modificări ale permeabilităţii mucoasei colonice care declanşează cascada patogenică.

2.3. Factori imunologici

Nu există studii imunologice efectuate la aceşti pacienţi.

3. Profilul clinic al RCUH

Debutul la pacienţii incluşi în studiu este în decada a II-a de vârstă pentru 15% dintre pacienţi, decada a III-a de vârstă pentru 35% dintre pacienţi, decada a IV-a pentru 33% dintre pacienţi, decada a V-a pentru 7% dintre pacienţi, decada a VI-a pentru 6% dintre pacienţi şi decada a VII-a pentru 4% dintre pacienţi. Se remarcă apariţia simptomelor preponderent la vârste tinere, cu un maxim la vârsta de 30-40 de ani şi cu frecvenţe mult scăzute după 50 de ani sau înainte de vârsta de 20 de ani.

Modalitatea de debut variază de la episoade clinice acute minore, cu diaree mai puţin de 4 scaune pe zi, rectoragii minime sau absente, alte simptome şi semne fizice absente în 35% din cazuri, la episoade clinice acute moderate cu 6-8 scaune pe zi, rectoragii, simptome clinice şi semne fizice prezente în 62% din cazuri şi episoade acute fulminante cu emisie de 15-30 de scaune pe zi, rectoragii importante şi stare generală alterată în 3% din cazuri.

Dintre cei 273 de pacienţi cu forme moderate şi severe de debut se observă din analiza foilor de observaţie proporţia crescută de aproximativ 65% a pacienţilor cu vârsta sub 40 de ani, observaţie care se corelează atât cu vârsta scăzută de debut, cât şi cu frecvenţa crescută a formelor clinice mai grave la pacienţii mai tineri.

Au fost analizate următoarele semne şi simptome: diareea, rectoragia şi durerile abdominale.

Diareea este variabilă ca intensitate - de la 3-4 scaune pe zi, până la 15-30 de emisii fecale pe zi. În formele extensive de diaree pacientul acuză tenesme rectale, proctalgii şi uneori incontinenţă fecală.

Diareea nocturnă are valoare semnificativă pentru caracterul organic al bolii. Aspectul scaunului este de asemenea variabil, putând să fie mic, format, moale, păstos, de culoare roşu aprins sau lichidian.

Se constată prezenţa diareei în doar 400 din cele 421 de cazuri. Absenţa diareei în celelalte cazuri poate fi explicată prin faptul că o parte dintre pacienţii la care inflamaţia este localizată numai la rect sau în segmentul recto-sigmoidian pot prezenta constipaţie.

Clasificarea puseelor de activitate RCUH în raport cu severitatea - Truelove şi Witts

- Severe

Diaree > 6/zi, cu sânge în amestec
Febra > 37,5, minim 2 zile
Tahicardie sinusală
Anemie severă (Hb < 7,5g/dl)
VSH > 30mm/1h

- Uşoare

Diaree < 4scaune/zi, cu sânge inconstant, în cantitate mică
Fără febră
Fără tahicardie
Anemie uşoară (Hb > 9g/dl)
VSH < 30mm/1h

- Moderate

Între pusee uşoare şi severe.

Din totalul de 421 de pacienţi cu RCUH 134 prezintă forme uşoare de boală, 223 prezintă forme moderate şi 63 prezintă forme grave, conform criteriilor clinice şi paraclinice ale clasificării Truelove şi Witts.

Analizând datele, se poate constata o incidenţă crescută a puseelor de activitate uşoare şi moderate, lucru care se corelează cu o severitate moderată a afecţiunii.

Rectoragia

În cazurile în care este localizată numai la nivelul rectului sau al segmentului recto-sigmoidian hemoragia rectală se manifestă prin prezenţa sângelui roşu la suprafaţa bolului fecal, sub formă de striuri sau separat de scaunul moale. În formele extensive sângele este amestecat cu scaunul, luând aspectul de diaree sanguinolentă. În formele severe sângele este amestecat cu puroi şi mucus.

Din totalul de 421 de pacienţi 29 nu prezintă sânge în scaun, 235 prezintă sânge în cantitate scăzută, separat de scaun, 143 prezintă sânge în cantitate crescută, amestecat cu scaun şi 12 descriu prezenţa sângelui în scaun, amestecat cu puroi şi mucus.

Durerea abdominală

Deşi este comună tuturor pacienţilor, nu manifestă o intensitate mare în RCUH. Îmbracă frecvent caracter de crampă, colică blândă sau disconfort în etajul inferior al abdomenului, mai frecvent în cadranul stâng. Ea se asociază cu senzaţia de defecaţie şi este calmată de aceasta. În stadiile avansate, cu retracţia scleroasă a colonului, durerea abdominală poate să scadă sau să dispară, indiferent de prezenţa sau nu a puseului acut de RCUH.

Clasificarea Roth a formelor clinice, în raport cu severitatea puseelor de activitate

*1. **Forma acută*** (fulminantă), caracterizată prin existenţa unui singur puseu de activitate severă şi durată sub 6 luni. Este rară.

*2. **Forma cronică recurentă***, caracterizată prin pusee de activitate uşoară, moderată sau severă, separate prin perioade de remisiune clinică, cu evoluţie de peste 6 luni. Este cea mai frecventă.

*3. **Forma cronică continuă***, caracterizată prin pusee blânde sau moderate de activitate continuă, cu o evoluţie de peste 6 luni, iar remisiunea nu este niciodată completă.

Din totalul de 421 de pacienţi 12 prezintă forma acută de boală, dintre care 7 prezintă simptome clinice ale megacolonului toxic şi sunt transferaţi la secţia de chirurgie, 337 relatează recurenţa simptomelor clinice la intervale variabile de timp, iar restul de 72 de pacienţi prezintă simptome clinice de intensitate redusă, care nu se remit complet sub tratament.

La pacienţii cu formă clinică cronică recurentă factorii declanşatori pot fi precizaţi doar la 121 dintre pacienţi şi sunt reprezentaţi de renunţarea la medicaţie din diverse motive sau slaba complianţă la tratament.

În lotul de pacienţi există 19 pacienţi care au fost internaţi în 2 ani, 11 pacienţi prezentau internări în 3 ani şi 3 pacienţi prezentau internări în 4 ani. De asemenea, există 2 pacienţi care prezentau 4 internări pe an, 12 pacienţi cu 3 internări pe an şi 41 de pacienţi cu 2 internări pe an.

Aceşti pacienţi prezintă forme de boală cu pusee acute grave sau moderate, necontrolate prin terapie ambulatorie obişnuită şi frecvenţă crescută a puseelor acute. Aceste observaţii se corelează cu caracterul puternic invalidant, atât fizic, cât şi psihic al acestei afecţiuni şi nu cu mortalitatea relativ scăzută, cu atât mai mult cu cât aceste forme severe cu recăderi frecvente, care necesită spitalizare şi obligă la absenteism social şi profesional sunt observate în cadrul lotului la pacienţii relativ tineri, cu vârste cuprinse între 20 şi 45 de ani, doar 8 pacienţi dintre aceştia având peste 50 de ani.

Incidenţa altor simptome ale RCUH a fost crescută în cadrul grupului studiat. Simptomele cele mai frecvent întâlnite au fost alterarea stării generale - datorită hemoragiei masive, deshidratării, febrei - la 5% din pacienţi, scăderea ponderală prezentă la 67% din pacienţi - datorită malabsorbţiei, pierderii de proteine prin scaun, stării catabolice intense, anorexie la 25% din pacienţi, astenie fizică prezentă la 33% din pacienţi, febră sau subfebrilitate la 10% din pacienţi - simptome care apar mai ales în formele grave de RCUH, tulburări dispeptice - greţuri, vărsături, disconfort epigastric - la 75% din pacienţi, semne clinice de anemie - paloare, astenie, tulburări funcţionale cardiace - la 53% din pacienţi.

Incidenţa semnelor fizice la examenul clinic general este de 73%. Aceasta se explică prin faptul că semnele fizice în formele uşoare lipsesc.

Din totalul de 282 de pacienţi care au prezentat sensibilitate spontană şi la palpare 75 prezintă apărare musculară reflexă care exprimă interesarea seroasei colonului şi iminenţa perforaţiei. Aceşti pacienţi au fost supuşi unui consult chirurgical pentru evaluarea necesităţii unei intervenţii chirurgicale de urgenţă.

Semnele clinice de deshidratare - tegumentele şi mucoasa orală uscate, deshidratate, pliu cutanat abdominal persistent şi senzaţia puternică de sete sunt întâlnite la 41 dintre pacienţi în formele clinice cu diaree severă şi vărsături, evoluând de mai multe zile.

Hepatomegalia este decelată clinic la 31 dintre pacienţi şi traduce afectarea hepatică în cadrul bolii sau existenţa unor tare asociate: alcoolism, hepatite cronice de alte etiologii.

Dintre pacienţii cu tuşeu rectal dureros 71 prezintă sau au prezentat la un moment dat al evoluţiei hemoroizi interni şi/sau externi, 51 fisuri anale, 25 fistule perianale şi 8 prolaps rectal.

63 de pacienţi prezintă afectări articulare care interesează mai ales scheletul axial, dar şi afectarea articulaţiilor periferice. Afectarea articulară în cadrul RCUH se traduce prin dureri poliarticulare şi tulburări funcţionale în aceste articulaţii.

Semnele clinice de anemie sunt frecvente la aproximativ 127 de pacienţi, prezentând paloare, astenie, palpitaţii şi alte tulburări funcţionale cardiace.

Afecţiunea poate să înregistreze următoarele modalităţi evolutive:

I. Regresivă, înregistrată mai ales la pacienţii în vârstă, la cei fără tulburări psihice şi în formele segmentare rectosigmoidiene.

II. Recurentă, caracterizată prin succesiunea episoadelor acute de diferite grade. Între episoadele acute se instalează perioade de remisiune, mai mult sau mai puţin complete. Durata unui episod este de 4-10 săptămâni.

III. Gravă - poate surveni independent de aspectul clinic iniţial şi de stadiul afecţiunii. Se manifestă printr-o veritabilă dramă digestivă. În tabloul clinic predomină semnele generale toxiinfecţioase: febră, tablou septic, deshidratare, hipoalbuminemie, megacolon toxic. Abdomenul este destins, dureros, pacientul poate deveni anuric, se înregistrează hiperleucocitoză, VSH accelerat, hiponatremie şi uneori creşterea ureei.

IV. Complicată. În evoluţia RCUH pot surveni diferite complicaţii.

Dintre pacienţii descoperiţi cu displazie severă la biopsie 65 de pacienţi prezentau o evoluţie de mai mult de 10 ani a RCUH.

Primele manifestări articulare apar înainte de 30 de ani şi sunt în corelaţie cu puseele acute de RCUH.

Nu există înregistrarea efectuării de biopsii hepatice la aceşti pacienţi. Se obiectivează afectarea hepatică în cadrul RCUH prin observarea aspectului de steatoză hepatică la ecografia abdominală, creşterea valorilor fosfatazei alcaline - semn de colestază intrahepatică, creşterea moderată a valorilor transaminazelor şi a valorilor colesterolului.

Anemia este cea mai comună dezordine hematologică prezentă la 387 dintre pacienţi, indiferent de forma clinică. Chiar şi în perioadele de remisiune pacientul continuă să aibă pierderi de sânge prin colon.

Complicaţiile oculare (conjunctivite, keratite, episclerite) pot să apară datorită componentei autoimune a patogeniei RCUH.

4. Modificări paraclinice

4.1. Modificările endoscopice urmărite într-o primă etapă au fost semnele care au permis confirmarea diagnosticului clinic de RCUH. Se folosesc 2 procedee endoscopice: rectosigmoidoscopia şi colonoscopia.

Rectosigmoidoscopia este suficientă, având valoare diagnostică în aproape 100% din cazuri.

Activitatea bolii poate fi evaluată prin rectosigmoidoscopie.

Colonoscopia rareori este necesară pentru recunoaşterea bolii - diagnosticul se stabileşte de regulă prin rectosigmoidoscopie şi examen radiologic.

Indicaţiile colonoscopiei:

1) va fi efectuată la toţi pacienţii cu simptome clinice patente de RCUH, dar cu modificări minime la rectosigmoidoscopie şi irigografie;

2) urmărirea cazurilor descoperite cu displazie şi metaplazie;

3) permite realizarea diagnosticului diferenţial al RCUH cu boala Crohn şi cancerul de colon.

Colonoscopia este superioară celorlalte investigaţii, în vederea descoperirii polipilor inflamatori, care au o topografie proximală, uneori sub limita de vizualizare a recto-sigmoidoscopului, precum şi pentru descoperirea complicaţiilor stenotice. La pacienţii cu evoluţie îndelungată a bolii, supravegherea pentru depistarea neoplasmului se face prin colonoscopie anuală.

Din contra, colonoscopia este contraindicată la pacienţii în faza acută şi mai ales în forma fulminantă, existând pericolul perforaţiei.

Complicaţiile cele mai frecvente sunt hemoragia şi perforaţia.

Biopsia se practică de regulă din mucoasa rectală. Vor fi prevelate mai multe fragmente.

Rectosigmoidoscopia şi colonoscopia s-au efectuat la toţi pacienţii cu RCUH şi tranşează diagnosticul în toate cazurile.

Stadiul IV nu apare înregistrat, probabil datorită atitudinii de abţinere a efectuării investigaţiilor endoscopice la pacienţii cu forme clinice severe de boală, deoarece la aceşti pacienţi există un risc crescut de complicaţii ca perforaţia iatrogenă.

La 45 dintre pacienţi s-au evidenţiat la colonoscopie polipi unici multipli sesili sau pedunculaţi la nivelul colonului sigmoid sau descendent. La biopsia polipului pre- sau postpolipectomie endoscopică, rezultatele sunt înregistrate doar la 23 dintre pacienţi şi relevă displazie uşoară la 18 dintre ei şi displazii severe la 5 dintre ei.

La pacienţii la care s-a efectuat polipectomia endoscopică se recomandă un prim control la 3 luni de la intervenţie, cu un control ulterior endoscopic şi biopsic anual.

Aspectele endoscopice, atât cele de activitate, cât şi cele de extindere a leziunilor se corelează cu formele clinice. Predomină aspectele endoscopice de activitate minimă sau moderată şi de localizare mai ales la nivelul colonului stâng, care se transpun într-o formă clinică de severitate medie. Aspectele endoscopice de afectare severă a mucoasei şi pancolita se transpun într-o formă clinică severă.

În 30% din cazuri se asociază hemoroizi interni şi externi, evidenţiaţi clinic şi endoscopic.

Biopsia s-a efectuat la toţi pacienţii cu RCUH, concomitent cu examenul colonoscopic la 10 cm şi 40 cm de mucoasa anală şi evidenţiază aspectul inflamator caracteristic RCUH.

4.2. Modificările radiografice

Toţi bolnavii cu RCUH, în baza examenului endoscopic sau numai a datelor clinice, vor fi supuşi examenului radiologic.

Radiografia abdominală pe gol este necesară în special în cazurile severe, în scopul excluderii colonului toxic sau a perforaţiei.

În caz de megacolon, colonul transvers este dilatat la peste 5,5 cm.

Nu există înregistrări în foile de observaţie ale efectuării de radiografii abdominale standard la aceşti pacienţi.

Irigografia

Furnizează informaţii utile în mai multe direcţii :

1) reprezintă metoda preferabilă pentru recunoaşterea afecţiunii localizate proximal de câmpul de explorare al rectosigmoidoscopiei ;

2) evaluează extinderea proximală a leziunii inflamatorii ;

3) aduce contribuţii la diferenţierea RCUH de boala Crohn ;

4) reprezintă o metodă pentru supravegherea dezvoltării cancerului în cazurile cu evoluţie îndelungată.

Este contraindicată în formele severe sau în suspiciunea de perforaţie - în acest caz se efectuează o radiografie abdominală standard înainte sau o ecografie abdominală.

Numeroase studii comparate între irigografia standard şi tehnica dublului contrast au demonstrat că aceasta din urmă este considerabil mai sensibilă în detectarea leziunilor RCUH.

După aspectul radiologic se diferenţiază 3 forme de RCUH :

1. forma congestivă ;

2. forma ulceroasă (ulcero-atrofică) se caracterizează prin prezenţa ulceraţiilor (spiculi, pinteni, abces în buton de cămaşă, ulceraţii lacunare, dublu contur) şi a polipilor inflamatori ;

3. forma atrofică, caracterizată prin prezenţa unui colon cu configuraţie fixă, scurtat, îngustat, cu unghiuri coborâte şi rigide. În totalitate colonul îmbracă aspectul unei ţevi de plumb.

Irigografia s-a efectuat la aproximativ 44% dintre pacienţi. La ceilalţi pacienţi nu s-a realizat irigografia, probabil datorită faptului că rectosigmoidoscopia şi colonoscopia au precizat diagnosticul şi extinderea leziunilor.

La 138 din cei 185 de pacienţi aspectul radiologic corespunde stadiului II („piatră de pavaj"), la 40 dintre pacienţi există aspect normal al irigorafiei, probabil datorită unor forme joase cu activitate scăzută, iar restul de 24 prezintă forma atrofică cu aspect tubuliform al colonului. Dintre pacienţii cu aspect de „piatră de pavaj" leziunile cuprind colon descendent până la nivelul unghiului splenic la 72% dintre pacienţi, colon transvers până la unghiul hepatic la 21% şi aspect de pancolită la 7% dintre pacienţi.

Datele rezultate la irigografie se corelează bine cu datele obţinute prin endoscopie şi arată predominanţa afectării colonului stâng şi incidenţa scăzută a pancolitei care este de 5% la investigaţia endoscopică şi de 7% la investigaţia radiologică.

4.3. Examene de laborator

Examenul coprologic

Există înregistrări ale rezultatelor coproculturilor la 235 dintre pacienţii cu RCUH, dar nu s-au evidenţiat microorganisme patologice specifice. Testul pentru hemoragii oculte este pozitiv la 100% dintre probe. Este un test nespecific, care se interpretează doar în context clinic.

Examenul de sânge

Din 345 de pacienţi cu anemie 76% prezintă semne clinice de anemie care constau predominant în paloare, astenie şi tulburări funcţionale cardiace.

Dintre pacienţi 82 prezintă leucocitoză, 57 prezintă VSH crescut şi 38 prezintă eozinofilie.

Creşterea fosfatazei alcaline, a aminotransaminazelor şi a bilirubinei apare la 17% dintre pacienţi, dar 21 au fost diagnosticaţi şi cu hepatită cronică de diverse etiologii.

CONCLUZII

Bolile inflamatorii intestinale reprezintă o patologie importantă, datorită creşterii incidenţei RCUH şi a bolii Crohn în România şi în restul Europei, dar şi datorită stres-ului intens, atât fizic, cât şi psihic indus de această patologie.

Introducerea tehnicilor de endoscopie (rectosigmoidoscopia, colonoscopia) şi de irigografie (clisma baritată simplă şi cu dublu contrast) în diagnosticul şi evaluarea leziunilor colonice a permis identificarea rapidă şi corectă a RCUH. Este scurtat semnificativ timpul de realizare al unui diagnostic diferenţial având în vedere multitudinea entităţilor patologice care pot crea confuzie în stabilirea unui diagnostic corect.

1. Profilul clinic al rectocolitei ulcerohemoragice s-a prezentat astfel :

1.1. Lotul de pacienţi studiat a avut vârsta cuprinsă între 19 şi 75 de ani, cu media M ± DS = 46 ± 7 ani. Se constată că afecţiunea apare frecvent între 30 şi 60 de ani şi este rară sub 20 de ani sau peste 70 de ani. Are două vârfuri de incidenţă - 20-30 de ani şi 60-70 de ani.

1.2. Leziunea a predominat la sexul masculin, cu un raport B/F de 1,5.

1.3. Există o incidenţă mai mare la nefumători.

1.4. Incidenţa în creştere a RCUH este demonstrată de creşterea progresivă a numărului noi de internări pe an în cei 5 ani cuprinşi în studiu şi se corelează cu statisticile raportate la congresele internaţionale de boli inflamatorii intestinale.

1.5. În Clinica de Gastroenterologie se remarcă predominanţa netă a cazurilor de RCUH faţă de boala Crohn. Dintr-un total de 444 de cazuri diagnosticate şi tratate de boli inflamatorii intestinale idiopatice în intervalul de timp 1999-2003 421 de cazuri prezintă RCUH iar 23 de cazuri prezintă boala Crohn. Acest lucru se datorează incidenţei crescute a RCUH comparativ cu boala Crohn, dar şi simptomatologiei mai „zgomotoase", ceea ce permite un diagnostic de acurateţe mai precoce.

1.6. Este demonstrată prevalenţa crescută a cazurilor de RCUH în mediul urban faţă de cel rural.

1.7. Se remarcă predominanţa diareei ca simptom.

1.8. Din punct de vedere clinic se constată predominanţa netă a formelor cronice recurente cu forme de activitate în general moderate la 223 de pacienţi (53%) şi uşoare la 134 de pacienţi (32%), în raport cu formele grave la 63 de pacienţi (15%).

1.9. Cea mai frecventă complicaţie locală a RCUH care afectează negativ prognosticul pacienţilor o constituie apariţia displaziei de diferite grade. Se înregistrează 74 de cazuri cu cancer de colon. Această complicaţie apare la pacienţii cu forme cronice, extinse, care evoluează de mai mult de 10 ani. Frecvenţa crescută a cancerului de colon la aceşti pacienţi, precum şi evoluţia mai severă datorită diagnosticării tardive impune monitorizarea endoscopică şi biopsică din 6 în 6 luni.

2. Profilul paraclinic a cuprins următoarele investigaţii :

2.1. Endoscopia este determinantă pentru stabilirea diagnosticului în 100% din cazuri. Acest examen permite, de asemenea, evidenţierea stadiului bolii, aprecierea gradului de activitate şi aduce informaţii importante în evaluarea extinderii leziunilor şi a eventualelor complicaţii locale.

2.2. Aspectele endoscopice, atât cele de activitate, cât şi cele de extindere a leziunilor se corelează cu formele clinice. Predomină aspectele endoscopice de activitate minimă sau moderată şi de localizare mai ales la nivelul colonului stâng, care se transpun într-o formă clinică de severitate medie. Aspectele endoscopice de afectare severă a mucoasei şi pancolita se transpun într-o formă clinică severă.

BIBLIOGRAFIE

1. Gherasim L. *Medicină Internă*. vol. III. Bucureşti : Ed. Medicală, 1999, 503-544.
2. Grigorescu M. *Tratat de Gastroenterologie*. vol. II. Bucureşti : Ed. Medicală Naţională, 2001, 21-45.
3. Sleisenger M, Fordtran JS. *Gastrointestinal Diseases*. vol. II. 7th ed. Philadelphia : WB Saunders Comp, 2002, 2039-2067.
4. Buligescu L. *Tratat de Hepatogastroenterologie*. vol. I. Bucureşti : Ed. Amaltea, 1997, 348-368.
5. Stenson WF. Inflamatory bowel disease. In : YamadaT, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE editors. *Textbook of Gasroenterology*. Philadelphia : JP Lippincott Co, 1995, 1748-1806.
6. Whelan G. Overwiew of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflamatory bowel disease. Epidemiology. In : Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE editors. *Bockus Gastroenterology*. Philadelphia : WB Saunders Comp, 1995, 1318-1325.
7. Famer RG. Ulcerative colitis (Clinical features). In : Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE editors, *Bockus Gastroenterology*. Philadelphia : WB Saunders Comp, 1995, 1338-1342.
8. Chutkan RC, Wazw JD. *Endoscopy in inflammatory bowel disease*. In : Kirsner JD editor. *Inflamatory Bowel Disease*. Philadelphia : WB Saunders Comp, 2000, 453-459.
9. Gheorghe L, Gheorghe C. *Vademecum în gastroenterologie*. partea I. *Afecţiuni ale tubului digestiv*. Bucureşti : Ed. Nemira, 2002, 159-177.
10. Hanauer SB. Update on the etiology, pathogenesis and diagnosis of ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 2004 ; 1 : 345-376.
11. Orchard T. Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol* 2003 ; 5 : 512-517.

NOUTĂŢI

ACIDUL FOLIC : O PROVOCARE PENTRU SĂNĂTATEA PUBLICĂ

În ciuda campaniilor internaţionale care promovează suplimentarea zilnică, în perioada periconcepţională cu acid folic sintetizat, în scopul reducerii riscului apariţiei defectelor de tub neural, cele mai multe femei nu urmează aceste recomandări. În acelaşi timp, în cele mai multe ţări europene nu s-au înregistrat diminuări semnificative ale incidenţei acestor defecte. Grupurile vulnerabile cuprind persoane tinere, cu un nivel redus de educaţie sau femei care au rămas gravide fără să-şi planifice acest lucru. Mai mult, în majoritatea ţărilor unde nu este obligatorie fortificarea alimentelor, populaţia generală nu primeşte cantitatea minimă de 0,4 mg folaţi/zi. Fortificarea opţională a alimentelor ameliorează situaţia doar pentru o parte a populaţiei. În SUA, Canada şi în Chile unde fortificarea făinei este obligatorie s-au îmbunătăţit nivelurile de folaţi şi de homocisteină, iar incidenţa defectelor de tub neural a variat între 31% şi 78%. Nu este mai puţin adevărat că multe ţări nu aleg fortificarea obligatorie a alimentelor cu acid folic, fie datorită faptului că nu există dovezi ştiinţifice clare, rezultate din studii clinice, fie din cauza temerilor legate de riscurile pentru sănătate, lăsând populaţia să aleagă atitudinea de urmat. Tocmai de aceea, campaniile de sănătate publică trebuie să fie mai creative pentru a reuşi prevenirea apariţiei defectelor de tub neural şi ameliorarea nivelului de folaţi în populaţia generală (Eichholzer M, Tönz O, Zimmermann R. Folic acid : a public-health challenge. *Lancet* 2006 ; 367 : 1352-1361).

F.D. Petrariu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

ROLUL FOSFATAZEI ALCALINE TOTALE ŞI AL CALCIURIEI IN DETERMINAREA RISCULUI DE FRACTURĂ LA FEMEI CU OSTEOPOROZĂ DE POSTMENOPAUZĂ

C. Barbu[1], A. Roman[2], R. Rotaru[2], S. Fica[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină
1 Departamentul de Endocrinologie
Spitalul Elias Bucureşti
2 Clinica de Endocrinologie

IS THERE A ROLE FOR A RANDOM MEASUREMENT OF 24-HOUR URINE CALCIUM EXCRETION AND SERUM TOTAL ALKALINE PHOSPHATASE IN THE DETERMINATION OF FRACTURE RISK IN OSTEOPOROTIC POSTMENOPAUSAL WOMEN ? (Abstract) : Our objective was to explore whether a casual determination of 24-hour urinary calcium excretion and serum total alkaline phosphatase (TAP), in osteoporotic postmenopausal women are independent predictors for osteoporotic fracture. Subjects were 121 women with postmenopausal osteoporosis (mean age 62.8±9.9) segregated in two study groups based on prevalence of osteoporotic fractures (51 women with prevalent fractures and 70 without fractures), similar in terms of age and BMI. We measured bone mineral density (BMD) by DXA at lumbar spine and femoral neck. Vertebral fracture assessment was done by plain X ray evaluation. Routine blood tests and extensive endocrine evaluation were performed in all patients to exclude secondary causes of osteoporosis. Serum TAP, calcium, phosphate and urinary calcium excretion was measured to evaluate bone metabolism. We did not find any significant differences between groups regarding lumbar T score (-3.1/-2.9 SD), femoral neck T score (-2.2/-1.8 SD), lumbar Z score (-1.5/-1.9SD) or femoral neck Z score (-1.5/-1.8 SD). Serum TAP was higher in fracture group (211.5 UI) comparing to non-fracture osteoporotic women (208.3 UI) without statistical significance. We were not able to find any significant difference between groups in terms of urinary calcium excretion (9.13/5.4 mEq/24h) or serum total calcium (4.8/4.9 mmol/l). **Conclusion** : in spite of a mean TAP near the upper limit of normal range which could be related to low bone mass, there is no significant relationship to fracture risk in osteoporotic postmenopausal women. Based on our data, a casual measurement of urinary calcium excretion seems irrelevant for BMD independent fracture risk assessment in this clinical setup. **Key words** : POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS, CALCIUM EXCRETION, ALKALINE PHOSPHATASE, FRACTURE RISK

Osteoporoza, considerată în prezent boală majoră de sănătate publică datorită complicaţiilor sale, fracturile de fragilitate, este diagnosticată pe baza evaluării densităţii minerale osoase (DMO) conform criteriilor OMS. Valoarea predictivă a DMO pentru fractură osteoporotică este unanim acceptată şi stă la baza criteriilor de diagnostic dar şi de tratament (1). Nu este mai puţin adevărat, însă, că în definiţia osteoporozei şi în algoritmul de evaluare a riscului de fractură îşi găseşte un loc bine argumentat noţiunea de calitate a osului bazată în primul rând pe evaluarea turnoverului osos (1,2).

Evaluarea turnoverului osos prin determinarea unor markeri biochimici cu sensibilitate crescută (osteocalcina intactă serică, punţi de colagen etc.) şi-a dovedit utilitatea în identificarea femeilor cu risc crescut de fractură la o DMO peste valoarea de osteoporoză în studiul OFELY (2). Folosirea unor markeri biochimici ai turnoverului osos cu sensibilitate crescută în practica curentă este însă dificilă, în primul rând datorită costurilor, dar şi datorită variaţiilor mari în determinările individuale.

Fosfataza alcalină totală măsurată în ser (FATS) este considerată un bun indicator al turnoverului osos în absenţa hepatopatiilor. În acest context, îşi găseşte o largă utilitate în evaluarea activităţii osteoblastice în boala Paget, hiperparatiroidism primar, osteomalacie, rahitism (3). În cadrul osteoporozei, unde amplitudinea modificărilor de turnover osos este mică comparativ cu aceste boli, măsurarea selectivă a izoenzimei osoase creşte sensibilitatea testului, FATS fiind considerată un marker cu sensibilitate scăzută, utilă numai pentru diagnosticul diferenţial al bolii. Cu toate acestea, în absenţa unei boli ce determină creşterea prin sursa hepatică, FATS se corelează cu DMO curentă şi are valoare predictivă pentru pierderea de masă osoasă la femei în postmenopauza precoce, conform unui studiu recent (4).

Cercetările menite să identifice parametrii biochimici cu rol predictiv pentru fractura osteoporotică nu au ocolit nici excreţia urinară zilnică de calciu, o altă determinare considerată de rutină în evaluarea pacientului cu osteoporoză în practica clinica (5,6,7). Până în prezent însă, majoritatea cercetărilor s-au axat pe subiecţi cu litiaza renală sau boli ce afectează metabolismul calciului.

În acest context, ne-am propus în studiul de faţă evaluarea rolului pe care l-ar putea avea măsurarea FATS şi a calciuriei în determinarea riscului de fractură la paciente cu osteoporoză de postmenopauză.

MATERIAL ŞI METODE

Subiecţi: 121 de femei cu vârsta medie de 62,8 ani, cu osteoporoză de postmenopauză, evaluate în Clinica de Endocrinologie a Spitalului Elias. Pacientele au fost diagnosticate conform criteriilor OMS pe baza densităţii minerale osoase măsurată cu echipamente DXA.

Protocol de evaluare:

- anamneză, examen clinic
- teste biochimice de rutină
- evaluare hormonală pentru cauze secundare de osteoporoză (hipertiroidism, hipercortizolism, hiperparatiroidism)
- radiografii simple pentru diagnosticul fracturilor vertebrale
- determinarea fosfatazei alcaline totale în ser, a calcemiei şi calciuriei în urina pe 24 de ore prin metode enzimatice standard.

Loturile de studiu:

- 51 de femei cu fracturi osteoporotice prevalente ;
- 70 de femei fără fracturi osteoporotice prevalente în momentul evaluării.

Caracteristicile loturilor de studiu sunt ilustrate în tabelul I.

TABELUL I

Caracteristicile loturilor de studiu

N=121	FRACTURI PREVALENTE N=51 (47 vert, 4 femurale)	FĂRĂ FRACTURI N=70	VALOARE p
Vârsta	63.4±12.3	61.9 ± 9.7	NS
IMC	23.1±5.6	24.3 ± 4.9	NS
Ani postmenopauză	17±3.4	18.1 ± 3.9	NS

TABELUL II

Rezultate

N=121	FRACTURI (51)	FĂRĂ FRACTURI (70)	VALOARE p
DMO lombară (g/cmp)	0,892±0,211	0,896 ±0,191	NS
DMO femurală (g/cmp)	0,742±0,112	0,761 ±0,212	NS
Calciu seric total (mEq/l)	5,1±1,2	5,3±1,1	NS
FATS (U/L)	211,5±89,8	208±75,8	NS
Calciuria (mEq/24 h)	9,13±6,3	5,4±3,2	NS
Proteine totale (g/dl)	7,5± 0,4	7,7±0,2	NS

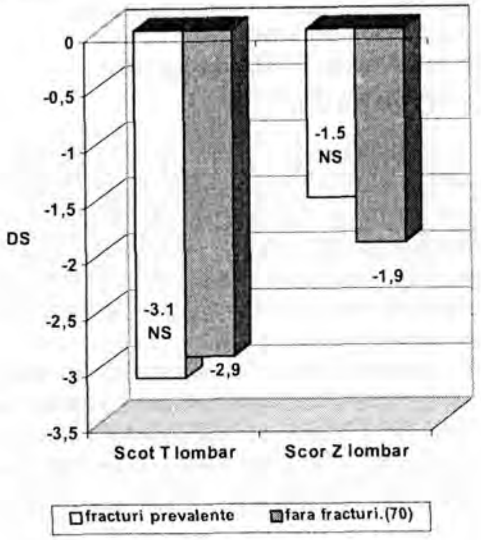


Fig. 1. Pierderea de masă osoasă lombară nu justifică prevalenţa diferită a fracturilor în cele două loturi

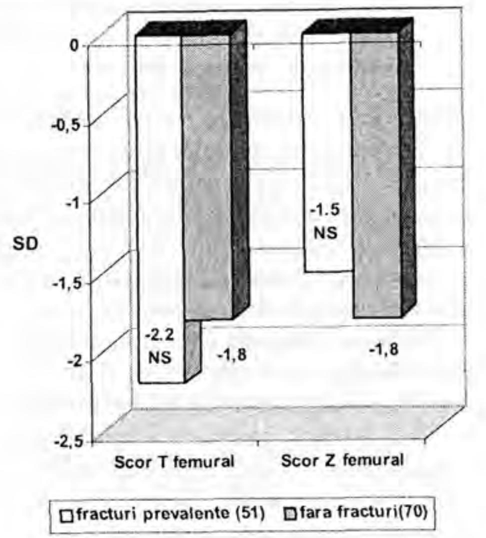


Fig. 2. Pierderea de masă osoasă femurală nu justifică prevalenţa diferită a fracturilor în cele două loturi

Analiza statistică. Parametrii descriptivi ai loturilor de studiu sunt exprimaţi ca medie şi deviaţie standard. Evaluarea semnificaţiei statistice s-a facut prin aplicarea testului t Student.

REZULTATE

Densitatea minerală osoasă lombară a fost în medie uşor mai mare în lotul fără fracturi comparativ cu femeile cu osteoporoză severă (fracturi prevalente) (tab. II), fără semnificaţie statistică însă. Acelaşi aspect a fost evidenţiat şi la nivelul DMO măsurate în colul femural. Nu am găsit diferenţe semnificative statistic la nici unul dintre parametrii măsuraţi: calciurie, fosfataza alcalină totală serică, calcemie sau proteine totale (tab. II). Pentru a evalua o posibilă legătură între prevalenţa fracturilor şi pierderea de masă osoasă am folosit atât scorul T cât şi scorul Z comparativ între cele două loturi (fig. 1 şi fig. 2) fără a obţine o diferenţă semnificativă. Aceste date sunt în parte explicate de selecţia subiecţilor: toate femeile au avut osteoporoză de postmenopauză, deci o pierdere de minimum 25 % din masa osoasă. Lipsa unei diferenţe semnificative în ceea ce priveşte scorul Z între cele două loturi confirmă practic selecţia corectă a pacientelor cu excluderea unor cauze secundare de osteoporoză. În plus, similaritatea datelor densitometrice în cele doua loturi exclude DMO ca factor determinant în riscul de fractură .

Am observat o valoare mai mare a FATS

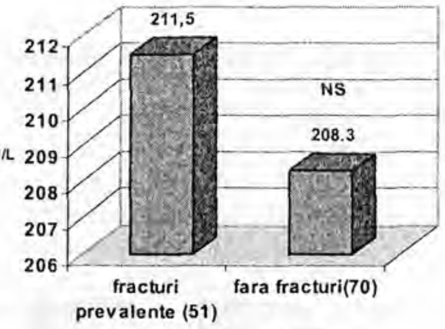


Fig. 3. Valoarea FATS

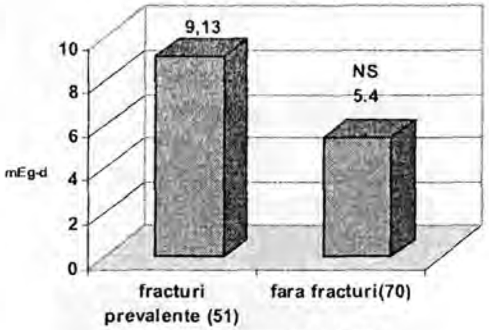


Fig. 4. Valoarea calciuriei

(211,5 UI/L) în lotul cu fracturi prevalente (fig. 3) comparativ cu lotul fără complicaţii (208,3 UI/L), fără semnificaţie statistică însă. Un aspect similar am obţinut în ceea ce priveşte valoarea calciuriei: 9,13 mEq/zi în lotul cu fracturi comparativ cu 5,4 mEq/zi în lotul fără fracturi (NS).

Creşterea FATS şi a calciuriei în lotul cu fracturi comparativ cu cel fără fracturi sugerează o legatură între aceşti parametri şi riscul de fractură mediat de creşterea turnoverului osos. Oricât de ispititoare ar fi însă, datele obţinute în acest studiu transversal nu sprijină această ipoteză.

CONCLUZII

În ciuda unei creşteri la limita superioară a normalului a fosfatazei alcaline serice totale şi a calciuriei la pacientele cu fracturi osteoporotice prevalente, nu am putut dovedi o legatură semnificativă cu riscul de fractură independent de densitatea minerală osoasă.

Datele obţinute în acest studiu transversal nu infirmă însă utilitatea acestor parametri în evaluarea pacienţilor cu osteoporoză în practica clinică şi sugerează necesitatea evaluării lor într-un studiu prospectiv.

BIBLIOGRAFIE

1. Seeman E, Eisman J. Treatment of osteoporosis: why, whom, when and how to treat. *Med J Aust* 2004; 180: 298-303.
2. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboef F, Delmas PD. Identification of Osteopenic Women at High Risk of Fracture: The OFELY Study. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (10): 1813-1819.
3. Raisz LG, Kream BE, Lorenzo JA. Metabolic bone diseases. In: Larsen PR editor. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Elsvier Science, 2003, 1373-1411.
4. Lofman O, Magnusson P, Toss G, Larsson L. Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study. *Clin Chim Acta* 2005; 356 (1-2): 67-75.
5. Tschope W, Knebel L, Ritz E. New aspects of calcium metabolism in kidney calculus disease. *Urologe A* 1988; 27 (6): 325-328.
6. Bataille P, Achard JM, Fournier A et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 1991; 39 (6): 1193-1205.
7. Manz F, Kehrt R, Lausen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1999; 13 (9): 894-899.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

INVESTIGAREA POSIBILITĂŢII DE A INDIVIDUALIZA TERAPIA CU AEROSOLI CU AJUTORUL MODELULUI PULMONAR STOCHASTIC

Klara Brânzaniuc[1], Z. Sárkány[1], Sanda Maria Copotoiu[1], M. Măruşteri[1], L. Azamfirei[1], Boér Kinga[2], I. Balásházy[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu Mureş
1 Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic Judeţean Mureş Târgu Mureş
2 Clinica de Recuperare Cardiovasculară
3 KFKI Atomic Energy Research Institute Budapest

INVESTIGATING THE POSSIBILITY OF AEROSOL THERAPY INDIVIDUALIZATION USING THE STOCHASTIC LUNG MODEL (Abstract): The aim of our study is to examine the possibility of individualizing aerosol therapy, by determining the ideal diameter of the inhaled particles and the optimal breathing pattern, using a computerized simulation program. In order to find the optimal breathing pattern, we used different variations of the tidal volume and breathing period. We tried to determine the ideal particle diameter by carrying out a series of simulations for particles with diameters ranging from 1 to 10 microns. Our results show that increasing the particle diameter will lead to higher deposition values in the upper respiratory regions and bronchi, and smaller values in the acinary regions of the lung. Repeated simulations have led to two different ideal particle diameters, according to the localization of the desired effect. This way, for the bronchial regions the ideal particle diameter is 10 microns, and for the acinary regions 2 microns. **Key words**: STOCHASTIC LUNG MODEL, AEROSOL THERAPY, INDIVIDUALIZATION

Cea mai importantă problemă a terapiei cu aerosoli este ajungerea particulelor inhalate la locul dorit în tractul respirator, şi atingerea concentraţiei corespunzătoare pentru a obţine efectul clinic dorit. Scopul lucrării noastre este determinarea mărimii ideale a particulelor inhalate şi a modului de inhalare optim, cu ajutorul unui model pulmonar computerizat. Prin aceasta, dorim să investigăm relaţia dintre modul de inhalare, particularităţile particulelor inhalate, şi patternul de depunere al acestor particule în interiorul tractului respirator.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru simulările computerizate am folosit modelul pulmonar stochastic al lui Koblinger şi Hofmann (1), care simulează soarta particulelor inhalate într-un sistem respirator virtual, construit pe baza prelucrării statistice a celei mai mari baze de date privind morfometria pulmonară, baza de date Lovelace din 1976 (2).

Conceptul modelării stochastice se bazează pe asimetria observată în construcţia căilor respiratorii şi caracterul aleator al traiectoriei particulelor inhalate. Aceasta din urmă este determinată pe de o parte de numărul extrem de mare de traiectorii posibile pentru fiecare particulă, pe de altă parte de forţele fizice care au efect asupra lor. Impactarea este mecanismul principal responsabil pentru transportul şi depunerea particulelor mai mari de 1 μm, care se vor depune cu predilecţie în căile respiratorii superioare şi bronhiile mari (3). Sedimentarea are efect pe particulele cu diametrul cuprins între 0,1 - 1 μm, care datorită suprafeţei mari şi masei lor mici au posibilitatea să ajungă până la alveole, iar mişcarea Brown este mişcarea aleatorie care influenţează depunerea particulelor mai mici de 0,1 μm, mai ales la nivelul alveolelor. Desigur, particulele inhalate sunt supuse acţiunii tuturor acestor forţe, iar modelul presupune că aceste forţe acţionează în mod independent (3).

Tractul respirator virtual (4) utilizat pentru calculele de depunere este privit ca o succesiune de unităţi de bifurcaţie (fig. 1), fiecare unitate fiind compusă din jumătatea ramurii proximale (ramura părinte) şi jumătatea ramurilor distale (ramurile fiice) (1,5). De asemenea, putem deosebi trei mari regiuni din punct de vedere practic: căile respiratorii superioare, care cuprind cavitatea nazală şi faringele, regiunea bronşică, care cuprinde traheea şi primele 12-18 generaţii de bronhii, şi regiunea acinară, cu încă 6-12 generaţii sau unităţi de bifurcaţie, terminate cu sacul alveolar.

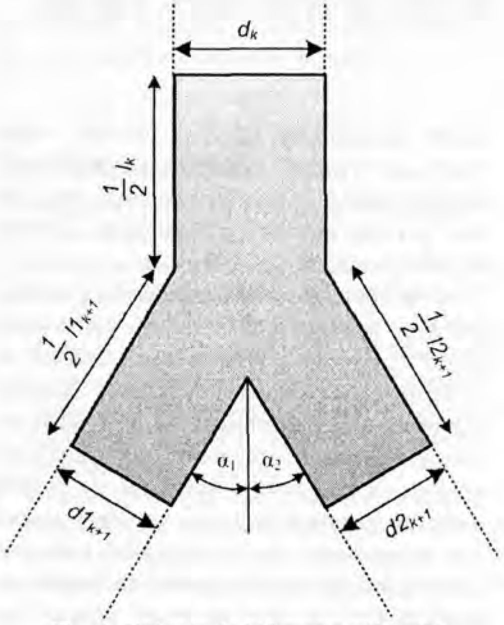


Fig. 1. Unitatea de bifurcaţie utilizată în modelul pulmonar stochastic : *d* - diametru, *l* - lungime, α - unghi de bifurcaţie

Modelul pulmonar stochastic calculează pentru fiecare particulă inhalată probabilitatea de depunere la nivelul unităţii de bifurcaţie unde se află în momentul respectiv. Pentru aceste calcule modelul foloseşte metoda greutăţii statistice, conform căreia, la intrarea în căile respiratorii, fiecărei particule i se atribuie o greutate statistică unitară, care la fiecare bifurcaţie se va înmulţi cu (*1-p*), unde *p* va fi probabilitatea de depunere calculată pentru unitatea de bifurcaţie respectivă. Contribuţia la fracţia de depunere va fi rezulta din înmulţirea greutăţii actuale cu probabilitatea de depunere respectivă. În acest fel, particula îşi continuă drumul până când probabilitatea ei de depunere va atinge valoarea unitară.

Din cele aproape 40 de date folosite la simulări, cele mai importante sunt volumul inspirator (tidal volume, V_T), capacitatea reziduală funcţională (CRF), lungimea ciclului respirator (sec), precum şi diametrul şi densitatea particulelor inhalate. Pentru determinarea mărimii ideale a particulelor am efectuat simulările pentru particule cu diametrul cuprins între 1 şi 10 μm, iar modul de inhalare optim a fost determinat prin variaţii ale ciclului respirator şi a volumelor respiratorii. Toate aceste date sunt cuprinse în tabelul de mai jos (tab. I).

REZULTATE

O parte din rezultate au fost conform aşteptărilor noastre, dar simulările au adus

TABELUL I

Datele folosite cu ocazia simulărilor

Parametru	**Cazul I**	**Cazul II**	**Cazul III**
V_T (ml)	500	1000	1500
CR (sec)	5	2,5	15
CRF (ml)	3300		
Diametru (µm)	1 – 10		
Nr. de simulări	100 000		

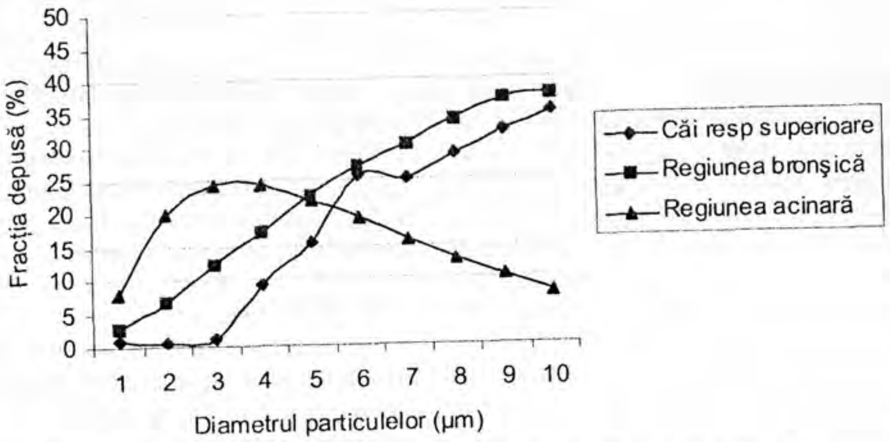


Fig. 2. Depunerea a 100000 de particule, V_T - 500 ml, ciclu respirator 5 sec

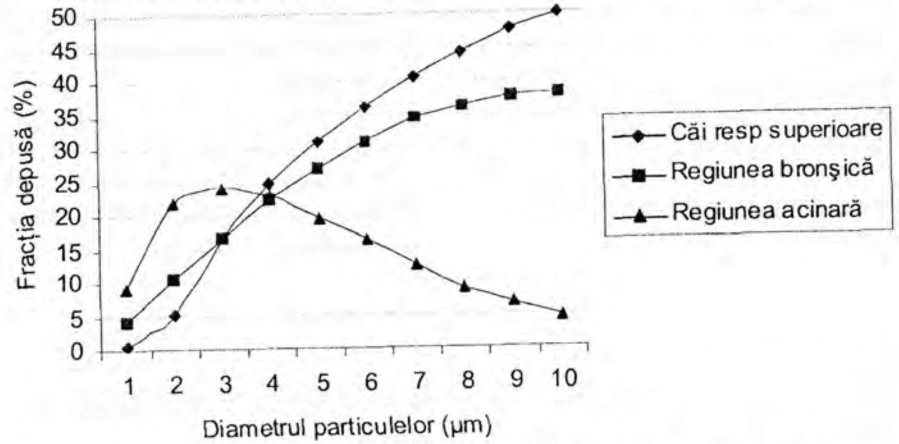


Fig. 3. Depunerea a 100000 de particule, V_T - 1000 ml, ciclu respirator 2,5 sec

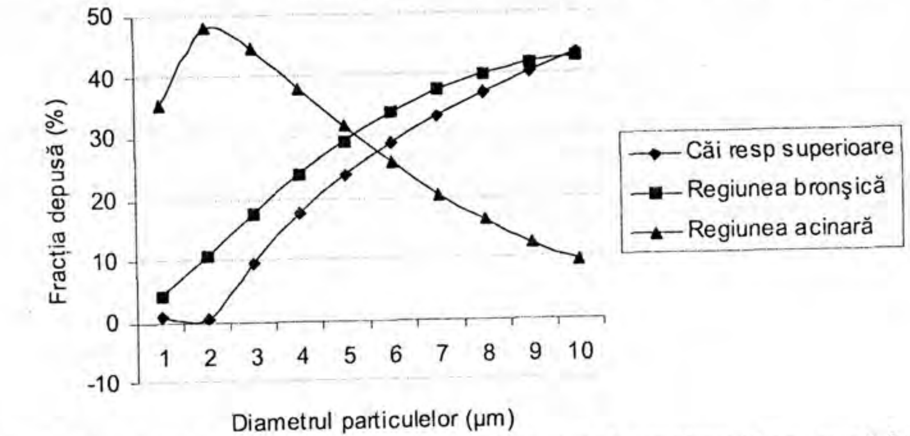


Fig. 4. Depunerea a 100000 de particule, V_T - 1500 ml, ciclu respirator 15 sec, pauză 5 sec

şi informaţii noi. Contrar cu cele mai multe opinii (6), conform cărora cea mai mare parte a particulelor mai mici de 5 μm ajung în alveole, simulările efectuate cu modelul pulmonar stochastic arată că valorile de depunere sunt departe de a fi aşa de înalte în regiunea acinară. Schimbarea volumelor respiratorii şi a lungimii ciclului conduce la valori de depunere diferite în căile respiratorii superioare, bronşii şi alveole. De asemenea, creşterea diametrului particulelor inhalate va creşte fracţia de depunere în căile respiratorii superioare şi regiunea bronşică, în timp ce valorile de depunere în regiunea acinară vor scade (fig. 2, 3, 4).

Privind aceste rezultate, am stabilit două mărimi ideale pentru particulele inhalate, în funcţie de regiunea ţintă din aparatul respirator. Pentru substanţele care trebuie să-şi exercite efectul la nivelul bronhiilor medii şi mici, mărimea ideală a particulelor inhalate este de 10 μm, iar pentru cele care trebuie să ajungă la nivel alveolar, mărimea ideală este de 2 μm.

În ceea ce priveşte modul de inhalare optim, cele mai mari valori de depunere au apărut în cazul volumului inspirator de 1500 ml, într-un ciclu respirator de 15 secunde, cu pauză de 5 secunde.

Simularea variabilităţii biologice prin schimbarea capacităţii reziduale funcţionale cu ±20% a dus la rezultate care au fost în concordanţă cu aceste variaţii.

CONCLUZII

Eficacitatea terapiei cu aerosoli poate fi influenţată prin alegerea mărimii particulei inhalate şi a modului de inhalare. Modelul pulmonar stochastic este o metodă neinvazivă, cu ajutorul căruia putem determina parametrii respiratori şi caracteristicile substanţei inhalate pentru atingerea unui efect clinic optim.

Prin utilizarea acestui model apare perspectiva medicamentelor sub formă de aerosol care conţin particule cu proprietăţi diferite, precum şi posibilitatea terapiei individualizate.

BIBLIOGRAFIE

1. Koblinger L, Hofmann W. Aerosol deposition calculations with a stochastic lung model. *Acta Phys Hung* 1986 ; 59 : 31-34.
2. Raabe OG, Yeh HC, Schum GM, Phalen RF. *Tracheobronchial Geometry : Human, Dog, Rat, Hamster*. Lovelace Foundation Report, 1976, LF-53.
3. Koblinger L, Hofmann W. Monte Carlo modeling of aerosol deposition in human lungs. Part I : Simulations of particle transport in a stochastic lung structure. *J Aerosol Sci* 1990 ; 21 : 661-674.
4. Koblinger L, HofmannW. Analysis of human lung morphometric data for stochastic aerosol deposition calculations. *Phys Med Biol* 1985 ; 30 : 541-556.
5. Balásházy I, Sárkány Z, Brânzaniuc K. Morphometry of the lung and using the data in the stochastic lung model. *Revista de Medicină şi Farmacie Târgu Mureş* 2004 ; 50 : 112-114.
6. Lorber B, Swenson RM. Bacteriology of aspiration pneumonia, a prospective study of community and hospital acquired cases. *Ann Intern Med* 1974 ; 81 : 329.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

STUDIU EPIDEMIOLOGIC DESCRIPTIV AL INSUFICIENŢEI RENALE CRONICE ÎN JUDEŢUL CONSTANŢA

Liliana Tuţă[1], M. Onciu[2], F. Voinea[1]
Universitatea "Ovidius" Constanţa
Facultatea de Medicină
1 Clinica Medicală I Nefrologie
2 Departamentul de Morfologie normală şi patologică

CLINICAL OUTCOME OF LUPUS NEPHRITIS IN CONSTANŢA COUNTY (Abstract) : The epidemiology of chronic renal failure (CRF) and renal replacement therapy (RRT) is under continuous surveillance all over the world. In Constanţa county, as well as in other Romanian regions, an increase in the prevalence of patients on RRT (dialysis or transplantation) has been observed during the recent years. **Aim** : To determine the prevalence of chronic renal failure in Constanţa county, in variable stages of evolution, as well as monitorization of renal replacement therapy in our region. **Methods** : This epidemiological study is based on data collected from patients hospitalized in the 1st Clinical Department of Internal Medicine, or from other Department of the Emergency Hospital, regular periodic visits of predialytic patients in the Ambulatory Nephrology Cabinet and from the Hemodialysis Center of Constanţa, in the interval of time 1st January 2003 - 30 June 2005. A total group of 585 patients were evaluated till the end of our study. The study was based upon the available clinical and biochemical data, obtained during routine clinical care. **Results** : The disease affects more frequently the male gender and the young to middle-aged population. Because 56.88% of renal patients are in a predialytic phase, it is obvious that a large population group will need in the proximate future places for renal replacement therapy. **Conclusion** : CRF has a high incidence in Constanţa county ; the rate detected during our study was 82.1 cases per 100.000 population. Chronic glomerulonephritis and pyelonephritis, followed by diabetic nephropathy were the most frequently reported causes of renal failure. The most frequent comorbid associated conditions were cardiovascular diseases, followed by infections and bone diseases, in both predialytic and dialytic/transplanted population. Almost 10% of our patients died during the study. The most frequent causes of death were : cardiogenic shock, arrhythmias, cerebral strokes and sepsis. **Key words** : LUPUS NEPHRITIS, RENAL FAILURE

Epidemiologia insuficienţei renale cronice (IRC) şi a terapiei prin transplant renal se află sub continuă observaţie în toată lumea. În ţările estice, la fel ca şi în cele vestice, s-a observat recent o creştere a prevalenţei transplantului renal şi a dializei. O tendinţă similară epidemiologică începe să fie observată şi în alte ţări sau regiuni. Pe măsură ce creşte standardul de viaţă al populaţiei, creşte şi cererea serviciilor de ingrijire a sănătăţii, inclusiv a celor care presupun terapii complexe şi scumpe, cum ar fi transplantul renal ; rezultă de aici necesitatea de a culege date epidemiologice despre cazurile cu insuficienţă renală cronică ce vor necesita transplant renal, pentru a organiza corespunzător serviciile de dializă şi centrele de urologie şi transplant.

SCOPUL STUDIULUI

Scopul studiului a fost de a determina prevalenţa şi incidenţa anuală a IRC în judeţul Constanţa. Boala renală cronică a fost urmărită în stadii diferite de evoluţie, din stadiile compensate până la cele depăşite prin dializă sau transplant renal, în contextul particularităţilor socio-economice ale acestei regiuni din sud-estul României.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul epidemiologic s-a bazat pe date culese de la pacienţii internaţi în Compartimentul de Nefrologie, Clinica Medicală I sau în alte secţii ale Spitalului Judeţean Constanţa, vizitele periodice ale pacienţilor la Cabinetul de Nefrologie din Ambulatoriul de Specialitate, precum şi datele din fişele Centrului de Hemodializă Constanţa, în intervalul de timp 1 ianuarie 2003- 30 iunie 2005. Un număr total de 585 pacienţi au fost evaluaţi pe parcursul desfăşurării studiului.

COLECTAREA DATELOR

Studiul s-a bazat pe date clinice şi biochimice, obţinute în timpul spitalizării, precum şi din fişele medicale din Ambulatoriul de Specialitate - Nefrologie. Nu a fost efectuat nici un alt test suplimentar, imagistic sau de laborator, decât atunci când a fost necesar. Prezenţa factorilor de comorbiditate a fost determinată atât pe baza istoricului clinic, cât şi pe baza datelor imagistice. Definiţiile alese au fost cele care erau cele mai utilizate in registrele epidemiologice. Au fost luate in considerare următoarele comorbidităţi : boli severe cardiace, vasculare sau osoase, neoplazii, ciroza hepatică, diabet zaharat, semne clinice de caşexie, imunodepresie severă, afectare vizuală (cecitate), afectare mentală (demenţă), depresie şi psihoză severă.

Datele biochimice au fost colectate, dacă au fost disponibile, pe durata a trei luni de control clinic (pentru : albumină, colesterol, trigliceride, proteine totale, hematocrit, creatinină şi uree sanguină pre- şi postdializă, Ca, P) sau şase luni (pentru PTH, HIV, Ac VHC, Ag HBs). Pentru a stabili eficienţa dializei, au fost adunate date de la pacienţii aflaţi sub tratament de trei ori pe săptămână. Date despre statusul vascular au fost adunate, de asemenea, de la pacienţii trataţi prin dializă în timpul desfăşurării studiului.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din lotul de 585 pacienţi incluşi în studiu, 306 (52,3%) au fost de sex masculin. S-a constatat o pondere mai scăzută a pacienţilor proveniţi din mediul rural (42,9%), fapt datorat accesibilităţii mai reduse la serviciile de sănătate. Tot din acest motiv, pacienţii proveniţi din mediul rural se prezintă de obicei în stadii mai avansate ale bolii renale cronice, cu repercursiuni asupra evoluţiei şi prognosticului.

Distribuţia pe grupe de vârstă a pacienţilor cu IRC

Dupa analiza din punct de vedere al grupelor de vârstă a lotului studiat s-au obţinut rezultatele prezentate în tab. I.

Se constată că majoritatea pacienţilor cu IRC au vârste cuprinse între 40 şi 50 de ani. De asemenea, se observă faptul că 49,3% din pacienţii incluşi în lotul studiat au vârsta peste 50 de ani. Această situaţie se regăseşte la nivel global, fiind explicată prin creşterea speranţei de viaţă a bolnavilor vârstnici, a celor cu diabet zaharat, precum şi un control mai bun al complicaţiilor cardiovasculare asociate insuficienţei renale cronice.

TABELUL I

Distribuţia pe grupe de vârstă

Grupa de vârstă	Număr de pacienţi	%
10-20	35	6
20-30	35	6
30-40	44	7,5
40-50	183	31,2
50-60	114	19,5
60-70	92	15,8
> 70	82	14
Total	585	100

TABELUL II

Boala renală primară a pacienţilor cu IRC

Boala de bază	Număr de pacienţi	%
Glomerulonefrita cronică	190	32,5
Pielonefrita cronică	164	28
Nefropatie diabetică	65	11,1
Rinichi polichistic	52	8,9
Nefroangioscleroza HT	42	7,2
Vasculite sistemice	25	4,3
Alte cauze	47	8
Total	585	100

Boala renală primară a pacienţilor cu IRC

După anamneză, examinarea clinică şi biochimică, coroborate cu explorarea imagistică, au decelat boli de bază, cauzatoare de insuficienţă renală cronică, prezentate în tab. II.

Principalele afecţiuni primare care duc la apariţia IRC sunt, la fel ca şi în ţările vestice, glomerulonefrita cronică, urmată de pielonefrita cronică şi nefropatia diabetică. Observăm, de asemenea, o prevalenţă crescută a bolii polichistice in regiunea noastră.

Glomerulonefritele au reprezentat cea mai frecventă cauză de insuficienţă renală cronică. În această categorie au fost incluşi, în primul rând, pacienţii cu confirmare histologică, dar şi cei fără biopsie renală, dar cu o simptomatologie clinico-biologică nechivocă. Rubrica "glomerulonefrite" include *numai formele primare*; suferinţele glomerulare secundare, din cadrul unor boli sistemice (de ex. colagenoze, diabet zaharat etc.) au fost trecute în rubrici separate.

Diagnosticul de pielonefrită cronică a fost stabilit atunci când a existat un istoric de infecţie urinară, cu bacteriurie şi leucociturie, cel puţin intermitentă. O condiţie esenţială pentru diagnostic a reprezentat-o prezenţa modificărilor morfologice caracteristice, evidenţiate ecografic sau urografic. O pondere diagnostică importantă a avut-o evidenţierea factorilor favorizanţi la nivelul aparatului pielocaliceal. Boala polichistică renală cu transmitere dominantă a fost diagnosticată ecografic. Cinci pacienţi au avut şi chisturi hepatice.

În grupul pacienţilor cu boli vasculare renale au fost incluşi 4 pacienţi cu stenoză uni/bilaterală de arteră renală şi 38 pacienţi diagnosticaţi cu nefroangioscleroză hipertensivă.

Pacienţii înregistraţi cu boli sistemice au fost diagnosticaţi cu : vasculită crioglobulinemică (13 cazuri), lupus eritematos sistemic (3 cazuri), vasculita ANCA+ (3 cazuri), boala mixta de tesut conjunctiv- sdr. Overlap (2 cazuri), poliarterită nodoasă (1 caz), sindrom Goodpasture (1 caz), sindrom antifosfolipidic (1 caz).

În 8% din cazuri, afecţiunea cauzală a IRC nu a putut fi determinată, stabilindu-se diagnosticul de nefropatie cronică inclasificabilă («end stage kidney disease»).

Stadializarea IRC

După monitorizarea biochimică a funcţiei renale la pacienţii noştri, aceştia au fost incluşi in stadii diferite de evoluţie ale IRC, în funcţie de nivelul seric al creatininei şi al clearance-ului la creatinină, aşa cum se observă în tab. III.

Se remarcă faptul că majoritatea pacienţilor cu IRC din acest studiu se află în stadii terminale ale bolii, compensate prin diver-

TABELUL III

Stadializarea IRC

Stadiile IRC	Număr de pacienţi	%
Compensat		
Prin poliurie	83	20,79
Prin retenţie azotată fixă	116	28,87
Decompensat		
- preuremic	95	23,5
- uremic	45	11,17
III. Hemodializa	188	46,58
IV. Dializa peritoneală	36	8,85
V. Transplant renal	22	8,47
Total	585	100

TABELUL IV
Prevalenţa terapiei de substituţie renală în IRC

Stadiile IRC	Număr de pacienţi	%
Terapie renală de substituţie	246	42
Predializa	339	58
Total	585	100

se terapii de substituţie renală. Acest lucru se explică prin adresabilitatea relativ tardivă către serviciul specializat de nefrologie, a pacienţilor cu IRC din teritoriu.

Terapia de substituţie renală în Constanţa

Din lotul de 585 de pacienţi cu IRC, 339 (58%) se aflau, în momentul includerii în studiu, în stadiul predialitic (tab. IV).

În acest grup nu putem include şi cazurile imprevizibile, de pacienţi care se adresează în stadiile finale ale bolii, fără monitorizare anterioară (mai ales, dar nu neapărat, cei din mediul rural).

Incidenţa medie multianuală a IRC

În funcţie de momentul depistării IRC, s-a calculat incidenţa medie anuală a cazurilor nou diagnosticate (fig. 1).

Se constată o creştere a incidenţei medii anuale a IRC, fapt datorat pe de o parte creşterii speranţei de viaţă a pacienţilor cardiaci şi diabetici, iar pe de alta parte, adresabilităţii scăzute către serviciul de Nefrologie în faze mai precoce ale IRC.

Prevalenţa IRC în populaţia judeţului Constanţa

Raportat la populaţia judeţului Constanţa se constată faptul că prevalenţa IRC în regiunea noastră este de 82 de cazuri la 100.000 de locuitori. Aceasta constituie o rată destul de ridicată a afecţiunii renale cronice în Judeţul Constanţa.

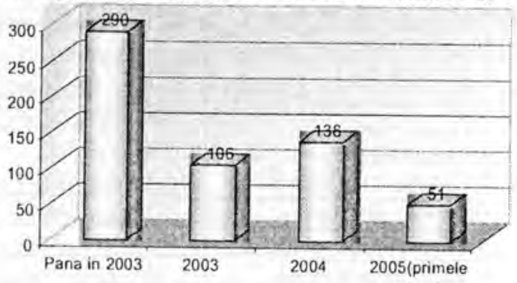


Fig. 1. Incidenţa medie multianuală

Comorbidităţi asociate IRC

Prevalenţa factorilor de comorbiditate, ca : afectare cardiacă severă, vasculară, hepatică, osoasă si neoplazică este mare la renalii cronici (≈88,3%) şi este variabilă în grupuri diferite de pacienţi. Cele mai frecvente comorbidităţi sunt :

1. Bolile cardio-vasculare

Cel puţin 1/3 din pacienţi dezvoltă o comorbiditate cardiacă precum : boala ischemică coronariană, boala valvulară, pericardită.

2. HTA

Este mai frecventă în stadiile de predializă şi scade la pacienţii dializaţi/transplantaţi.

3. Bolile osoase

Sunt caracterizate prin osteopenie şi/sau amiloidoză, deformări permanente şi fracturi patologice sunt mai frecvente în stadiile terminale ale IRC şi la dializaţi.

4. Neoplazia

Este o comorbiditate destul de frecventă, mai frecventă la pacienţii cu dializă sau grefon renal, datorită imunosupresiei. Cele mai frecvente localizări ale cancerelor sunt : bronhopulmonară, tiroidiană, gastrointestinală, sân şi ţesut cutanat.

5. Infecţiile

Au o prevalenţă foarte mare, asociată cu afectare imunologică şi uremie. Este mai ales întâlnită la pacienţii cu grefă şi la cei dializaţi, în special prin dializă peritoneală.

6. Boala cronică de ficat

Pacienţii cu IRC în stadiul terminal prezintă frecvent alterări semnificative ale funcţiilor hepatice, de etiologie complexă : medicamentele hepatotoxice ; încărcarea cu fier, în urma transfuziilor şi terapiei marţiale ; infecţiile, în special cele cu virusuri hepatotrope ; consumul de etanol ; depunerea de silicon etc. Prevalenţa Ac anti HVC (66% din pacienţi) şi Ag HBs (11% din pacienţi) este relativ crescută, dar semne clinice de afectare hepatică s-au întâlnit rar, datorită toleranţei imune a acestor pacienţi.

TABELUL V
Comorbidităţi la pacienţii predializaţi

Comorbiditate	Număr de pacienţi	%
Boli cardiovasculare	260	77,2
Infecţii	91	26,9
Boli osoase	74	22
Neoplazie	64	19
Boala hepatică cronică	57	17
Depresie	21	6,3

TABELUL VI
Cauze de mortalitate în IRC

Cauza	Număr de pacienţi	%
Şoc cardiogenic	11	18,9
Aritmii	7	12,1
Accident vascular cerebral	7	12,1
Sepsis	12	21
Isuficienta respiratorie	10	17,2
Hemopericard	2	3,4
Moarte subita	3	5,1
Necunoscuta	6	10,2
Total	58	100

7. Depresia severă

A fost identificată în cazul a 100 de pacienţi (26,3%) cu o prevalenţa mai mare la pacienţii cu afectare cardiacă, precum şi la cei cu tratament imunosupresor prelungit (corticoterapie).

Comorbidităţi la pacienţii predializaţi

Se poate observa că, în predializă, cele mai frecvente cauze de comorbiditate sunt bolile cardio-vasculare, urmate de infecţii, în special respiratorii şi urinare (tab. V).

După analiza clinică, paraclinică şi anamnestică a pacienţilor cu IRC aflaţi în terapie de substituţie renală, s-au depistat următoarele tipuri de comorbidităţi (fig. 2).

Cum se poate observa, bolile cardiovasculare şi osoase sunt mai frecvente la pacienţii cu hemodializă, urmate de depresia severă. La pacienţii cu dializă peritoneală continuă ambulatorie, depresia şi infecţiile sunt cele mai frecvent întâlnite comorbidităţi, urmate de cele cardio-vasculare. Explicaţia este că apa "dură" din Dobrogea predispune la hiperparatiroidism secundar şi complicaţii cardiovasculare ; comunicarea cavităţii peritoneale cu mediul extern în momentul efectuării DPCA reprezintă un potenţial infectant ce nu poate fi neglijat.

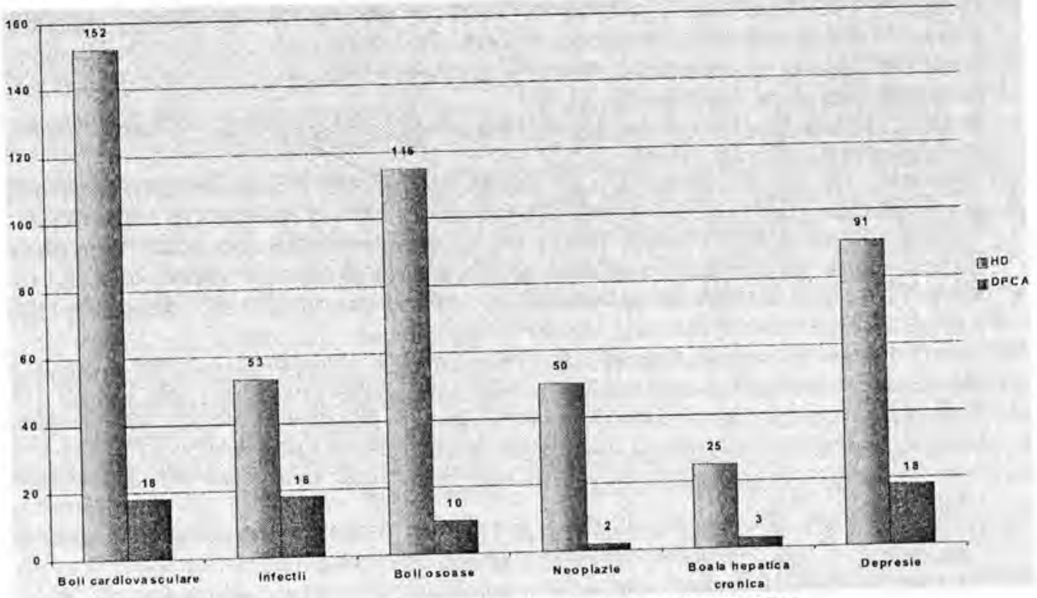


Fig. 2. Comorbidităţi la pacienţii dializaţi (HD/DPCA)

Cauze de mortalitate la pacienţii cu IRC

Din numărul total de 385 de pacienţi, 38 au decedat până la sfârşitul studiului (9,87%). Cele mai frecvente cauze de deces la pacienţii cu IRC sunt incluse în tabelul VI.

Am observat că cele mai frecvente cauze de mortalitate sunt: bolile cardio-vasculare, urmate de septicemie.

CONCLUZII

1. IRC are o incidenţă crescută în judeţul Constanţa; rata detectată în timpul studiului a fost de 82,1 cazuri la 100.000 persoane.

2. Boala afectează în special sexul masculin şi apare predominant la vârsta tânără şi medie.

3. În ceea ce priveşte bolile de bază care duc la apariţia IRC, Constanţa se confruntă cu aceleaşi probleme ca şi celelalte judeţe din ţară, şi anume: un grad ridicat de imprecizie, corelat cu o incidenţă scăzută a biopsiilor renale, şi cu adresabilitatea tardivă a pacienţilor la nefrolog. Datorită acestor situaţii, glomerulonefrita şi pielonefrita sunt considerate cele mai frecvente cauze de IRC, dar şi nefropatiile cronice inclasificabile ocupă un procent relativ ridicat (8%).

4. Datorită faptului că 56,88% din pacienţi se află în stadiul predialitic, este evident că un număr mare de persoane va avea nevoie în viitor de terapie prin dializă sau transplant renal.

5. Cele mai frecvente comorbidităţi sunt bolile cardio-vasculare, urmate de infecţii şi boala osoasă renală, atât înainte cât şi după iniţierea dializei sau transplantului renal.

6. Aproape 10% din pacienţi au decedat în timpul studiului. Cele mai frecvente cauze de deces au fost: şocul cardiogen, aritmiile, infarctul cerebral şi septicemiile.

7. Importanţa colectării datelor epidemiologice nu poate fi neglijată, ştiut fiind faptul că structurarea seviciilor de sănătate trebuie să se bazeze pe informaţii cantitative şi calitative solide, pentru a putea asigura terapia prin mijloace de substituţie renală.

BIBLIOGRAFIE

1. Drueke TE. Will bone disease still remain one of the most serious complications in dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl 7): 16-19.
2. Hardy NM, Sandroni S, Danielson S, Wilson W. Antibody to hepatitis C virus increases with time on dialysis. *Clin Nephrol* 1999; 38: 44-48.
3. Chazot C, Laurent G, Charra B et al. Malnutrition in long-terrn haernodialysis survivors. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 61-69.
4. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL et al. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int* 2000; 57: 2093-2098.
5. Locatelli F, d'Amico M, Cernevskis H et al. The epidemiology of end-stage renal disease in the Baltic countries: an evolving picture. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1338-1342.
6. Schena FP. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy. *Kidney Int* 2000; 57 (Suppl 74): S39-S45.
7. Held PJ, Brunner F, Okada M, Garcia JR, Port FK, Gaylin DS. Five-year survival for end stage renal disease patients in the US, Europe and Japan, 1982 to 1987. *Am J Kidney Dis* 1999; 15: 451-457.
8. Marcelli D, Stannard D, Conte F, Held PJ, Locatelli F, Port FK. ESRD patient mortality with adjustment for comorbid conditions in Lombardy (Italy) versus the United States. *Kidney Int* 1999; 50: 1013-1018.
9. Locatelli F, Manzoni C. Duration of dialysis session-was Hegel right. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 560-563.
10. Locatelli F, Manzoni C, Del Vecchio L., Di Filippo S. Changes in the clinical condition of haemodialysis patients. *J Nephrol* 1999; 12 (Suppl 2): S82-S91.
11. Rutkowski B. Changing pattern of end-stage renal disease in central and eastern Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 156-160.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2006 – vol. 110, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ARTICOLE ORIGINALE

CONSIDERAŢII CLINICO-EPIDEMIOLOGICE PRIVIND IMPLICAREA PATOLOGIEI NEONATALE ÎN INDUCEREA ASTMULUI BRONŞIC LA COPIL

Letiţia Doina Duceac[1], Cristiana Dragomir[2], Aurica Rugină[3], Luminiţa Smaranda Iancu[4], Laura Florescu[2], Magdalena Buhuş[2], Alina Murgu[3], Magdalena Irimia[1]
Spitalul Clinic de Urgenţe pentru Copii "Sf. Maria" Iaşi
1 Clinica a II-a Pediatrie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
2 Clinica Puericultură
3 Clinica a II-a Pediatrie
4 Disciplina de Microbiologie

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGYCAL CONSIDERATIONS ON THE ROLE OF THE NEWBORN DISEASES CAUSING ASTHMA IN CHILDREN (Abstract): The authors present results of a multidisciplinary study in 712 children with asthma concerning the role of certain newborns events and the role of feeding in the onset of disease: resuscitation during the delivery – 82.68%, respiratory distress – 75.5%, Apgar score = 7 – 58.56%, bottle-feeding 50.50%, multipregnancy – 44.23%, abnormal pregnancy – 20.11%, premature infant and small for gestational age infant 10.60%, mother age less then 20 years 8.6%. **Key words**: ASTHMA, CHILDREN, LOW BIRTHWEIGHT INFANT

Astmul bronşic (AB), una dintre principalele boli cronice ale copilăriei, este definit ca o afecţiune respiratorie datorată inflamaţiei cronice şi hiperreactivităţii bronşice. Boală cu etiologie plurifactorială, AB cunoaşte o prevalenţă în creştere la vârsta copilăriei (1). Cauzele bolii trebuiesc cercetate chiar în viaţa intrauterină şi în particularităţile evolutive ale copilului în perioada neonatală (2,4,5,6).

Patologia neonatală, dar mai ales prematuritatea şi dismaturitatea determină un risc crescut în apariţia AB în copilărie, corelate cu o serie de particularităţi specifice acestor perioade: imaturitatea pulmonilor, deficitul cantitativ şi calitativ de surfactant ce determină colabarea alveolelor, numărul redus al căilor respiratorii periferice, fragilitatea căilor aeriene mari şi mijlocii (datorată conţinutului scăzut de elastină, colagen şi cartilagiu), rezistenţa marcată a căilor respiratorii la fluxul de aer. La acestea se mai adaugă şi factori favorizanţi ca: fumatul matern în timpul sarcinii şi/sau atopia familială care alterează dezvoltarea normală a pulmonilor, generând sechele durabile cu repercusiuni negative în dinamica respiraţiei şi implicit în inducerea AB (2,4,5,7).

Studii retrospective de tip cohortă (3,8) au cercetat legătura între naşterea prin cezariană şi etiologia AB cu debut precoce. Acestea au arătat că nu există o corelaţie semnificativă între naşterea prin cezariană a unui copil la termen şi echivalenţele asmatice, dar este evidentă asocierea dintre prematurul născut prin cezariană şi apariţia precoce a echivalenţelor astmatice sau chiar a AB. În acest context un rol deosebit îl au sechelele prematurităţii, asocierea detreselor respiratorii, a bronhodisplaziei pulmonare, a ventilaţiei asistate prelungite precum şi utilizarea corticoterapiei antenatale sau administrarea surfactantului exogen (8).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul clinico-epidemiologic retrospectiv, efectuat în perioada 1990-2004, a selectat un lot de 712 copii diagnosticaţi cu AB, monitorizaţi clinic, biologic şi terapeutic în Spitalul Clinic de Urgenţe pentru Copii "Sf. Maria" şi în special în Clinica a II-a Pediatrie, care are preocupări deosebite legate de Programul Naţional de Astm Bronşic.

Cei 712 copii astmatici investigaţi, pe parcursul celor 15 ani, s-au dovedit a fi „la origine" prematuri şi dismaturi, necesitând îngrijiri speciale în Clinica de Puericultură.

Lotul respectiv a fost investigat în raport de următorii parametri specifici neonatologiei: gradele de prematuritate şi dismaturitate, scorul Apgar, suferinţa fetală şi necesitatea manevrelor de reanimare la naştere, vârsta mamei, primiparitatea sau multiparitatea mamelor, evoluţia sarcinii şi felul naşterii pentru copilul cu AB, precum şi alimentaţia în primele luni de viaţă.

Pentru culegerea şi evaluarea datelor privind lotul studiat s-au folosit informaţiile din foile de observaţie clinică şi anchetele epidemiologice, iar prelucrarea şi interpretarea rezultatelor s-a realizat prin metode clasice de epidemiologie, statistico-matematice şi computerizate.

REZULTATE

Studiul nostru a demonstrat că cei 712 copii cu greutate mică la naştere (Gn < 2500g), reprezintă 10,60% din totalul copiilor astmatici spitalizaţi pe parcursul celor 15 ani. Dintre aceştia 375 (52,67%) au fost prematuri iar 337 (47,33%) au fost dismaturi.

Repartiţia acestora în raport cu gradele de prematuritate / dismaturitate a fost următoarea:

- pentru gradul I (Gn = 2000-2500 g) 149 (20,93%) prematuri, respectiv 119 (16,71%) dismaturi;
- pentru gradul II (Gn = 1500-2000 g) 169 (23,73%) prematuri, respectiv 141 (19,81%) dismaturi;
- pentru gradul III (Gn = 1000-1500 g) 48 (6,75%) prematuri, respectiv 65 (9,13%) dismaturi;
- pentru gradul IV (Gn < 1000 g) 9 (1,26%) prematuri, respectiv 12 (1,68) dismaturi (tab. I).

Un sublot de 502 cazuri a permis cercetarea şi corelarea scorului Apgar cu necesitatea manevrelor de reanimare la naştere pentru suferinţă fetală, precum şi cu prezenţa detreselor respiratorii instalate ulterior pe parcursul perioadei de asistenţă medicală în Clinica de Puericultură (fig. 1).

Scorul Apgar ≤7 a fost înregistrat la 58,56%, manevrele de reanimare la naştere au fost notate la 82,86%, iar detresele respiratorii au fost prezente la 75,5% din cazuri.

Vârsta mamei la naştere a fost sub 20 ani la 62 (8,70%) din cazuri şi peste 35 ani la 19 (2,67%).

În raport cu numărul de sarcini studiul a relevat că 319 femei (44,87%) au fost multipare de grad mare (peste 3 sarcini).

TABELUL I

Repartiţia cazurilor de astm bronşic în raport cu gradele de prematuritate şi dismaturitate

Grade	Prematuritate				Dismaturitate				Total prematuri şi dismaturi
	I 2000-2500g	**II** 1500-2000g	**III** 1000-1500g	**IV** <1000g	**I** 2000-2500g	**II** 1500-2000g	**III** 1000-1500g	**IV** <1000g	
Număr cazuri	149	169	48	9	119	141	65	12	712
Total cazuri	375				337				712
%	20,93	23,73	6,75	1,26	16,71	19,81	9,13	1,68	-
%	47,33				52,67				-

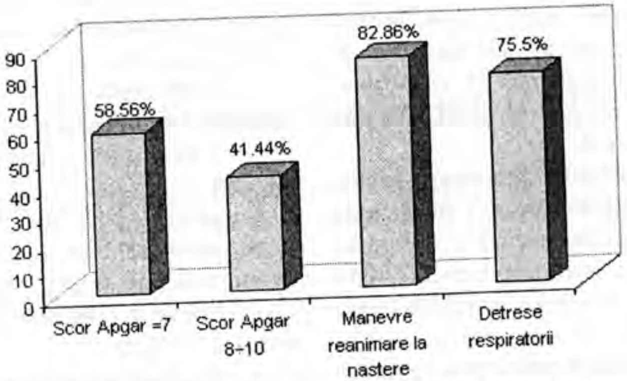


Fig. 1. Ponderea implicării scorului Apgar, a manevrelor de reanimare la naştere şi a detreselor respiratorii în inducerea astmului bronşic la copiii născuţi prematuri/dismaturi în perioada 1990-2004 (sublot 502 copii)

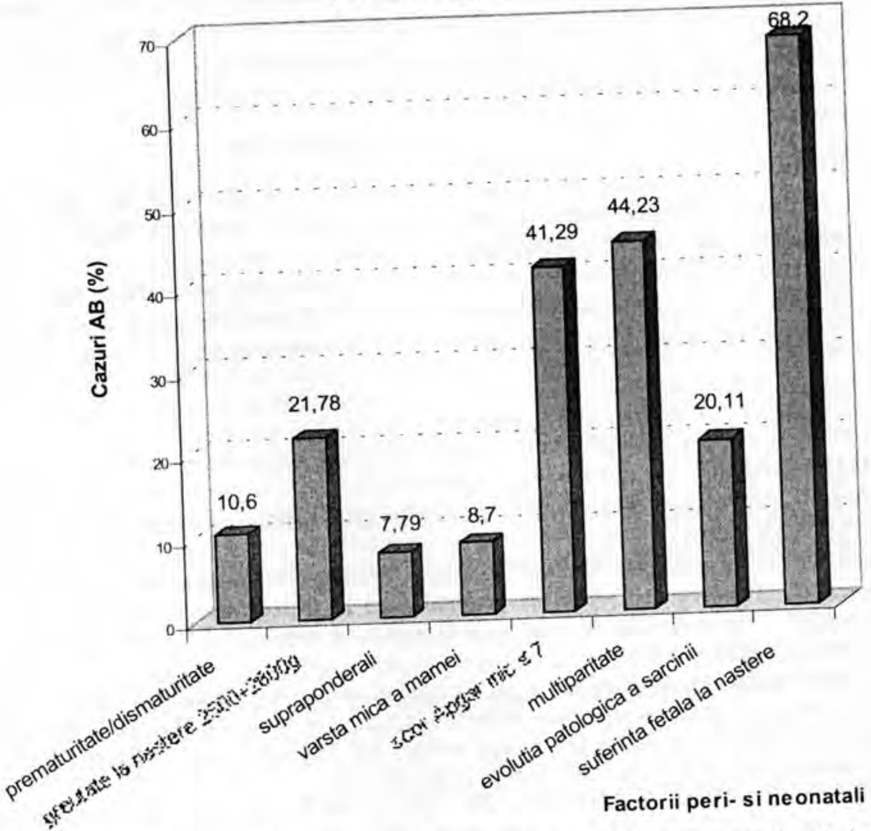


Fig. 2. Ponderea factorilor peri- şi neonatali implicaţi în astmul bronşic la copiii spitalizaţi în perioada 1990-2004

Evoluţia sarcinii a decurs normal în 561 de cazuri (78,88%) şi patologic în 151 (20,11%), în corelaţie cu evoluţia unor dispare de grad mare… gravidii, boli cronice – lues, TBC, infecţii acute, iminenţe de avort.

Naşterea spontană pentru copiii prematuri şi dismaturi care au dezvoltat AB în copilărie a fost înregistrată la 661 parturiente (92,80%), în timp ce 51 (7,20%) au născut prin cezariană.

Analiza schemelor de alimentaţie în primele 4 luni de viaţă ale copiilor cu greutate mică la naştere a relevat că 214 (30,05%) au beneficiat de alimentaţie naturală, 359 (50,42%) au fot alimentaţi artificial (lapte de vacă, preparate de lapte praf), iar 139 (19,53%) au fost alimentaţi mixt. Prematurii şi dismaturii alimentaţi artificial sau mixt au şansele cele mai mari de a dezvolta intoleranţe la proteinele laptelui de vacă prin mecanism alergic şi mai târziu AB atopic. Diversificarea incorectă a alimentaţiei a fost notată în 434 (60,95%) din copiii cercetaţi.

DISCUŢII

Studiul nostru retroprospectiv a evidenţiat influenţa unor factori peri şi neonatali în apariţia AB la copil.

Am încercat să calculăm un coeficient de risc al acestora, după cum i-am găsit prezenţi în anamneză sau în anchetele epidemiologice (fig. 2) :

- prematuritatea şi dismaturitatea au contribuit în proporţie de 10,60% ;
- vârsta mică a mamei (sub 20 ani) - 58,56% ;
- scorul Apgar mic (≤7) - 58,56% ;
- manevrele de reanimare la naştere pentru suferinţă fetală - 82,86% ;
- detresele respiratorii în perioada neonatală - 75,50% ;
- multiparitatea de grad mare - 44,23% ;
- evoluţia patologică a sarcinii - 20,1% ;

Pe lângă factorii neonatologici menţionaţi, subliniem şi contribuţia alimentaţiei artificiale în primele 4 luni (50,42%) ca şi a diversificării incorecte (60,95%) în inducerea AB în copilărie.

CONCLUZII

Studiul de faţă a relevat implicarea unor factori peri şi neonatali în apariţia astmului bronşic la copil.

Alimentaţia artificială şi mixtă precum şi diversificarea incorectă sunt factori favorizanţi pentru apariţia bolii în copilărie.

BIBLIOGRAFIE

1. Bîscă N. Astmul bronşic la copil. In: Ciofu PE editor. *Tratat de Pediatrie*. Bucureşti: Ed. Medicală, 2001, 266-273.
2. Ciofu E, Ciofu C. *Esenţialul în Pediatrie*. Bucureşti: Ed. Medicală Almatea, 1997, 84-127; 199-212.
3. Dragomir C, Florescu L. Copilul cu greutate mică la naştere. Prematurul, dismaturul. In: *Puericultură - Particularităţi de creştere şi dezvoltare a copilului la diferite vârste*. Iaşi: Ed. "Gr.T. Popa", 2004, 73-97.
4. Debley JS, Smith JM, Redding GJ et al. Childhood asthma hospitalization risk after cesarean delivery in former term and premature infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 228-233.
5. Dragomir D, Ştefănescu-Răduţ M. Astmul bronşic. In: Popescu V editor. *Patologia aparatului respirator la copil*. Bucureşti: Ed. Teora, 1999, 256-309.
6. Mc Fadden ER. Asthma. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. International Edition. 15th ed. vol. 2. New York: McGraw Hill, 2001, 1456-1463.
7. Goţia S, Badiu I. Heterogenity of Childhood Asthma. Balkan Congress of Allergology and Clinical Immunology, Bucharest, Romania, 3-5 mai 2000, vol. Congress 73-79.
8. Spahr JE, Krawiec ME. The early origins of asthma: nature, nuriture or parturition? *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2005; 94 (2): 210-211.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ARTICOLE ORIGINALE

INFECŢIA TBC LA COPIII CU BOLI RENALE CRONICE

Mihaela Munteanu, Florentina Cucer, Codruţa Halitchi, R. Müller, O. Brumariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a IV-a Pediatrie
Secţia clinică de Nefrologie pediatrică

THE TB INFECTION IN CHILDREN WITH CHRONIC RENAL DISEASES (Abstract):
The incidence of tuberculosis in the general population has risen in Romania over the past
years. It is, therefore, presumable that this incidence is higher in the immuno-compromised
hosts than in the general population. **Methods**: We analysed the tuberculosis incidence in
children with a chronic renal disease, the favourable factors, and also the tuberculosis impact on
the evolution of the renal disease. The tracing period was of 12 years, the lot being composed
of 168 patients: 96 with primitive or secondary chronic renal diseases who were immuno-
supessively treated and 72 with ESRD, undergoing chronic dialysis. The study traced: the
main disease, the immunosuppressive therapy received at the time of the TB diagnosis, the age
of the main disease at the time of the TB diagnosis and its evolution stage, the proper framing
within the disease type. **Results**: There were 22 cases of tuberculosis diagnosed (22.03%), 2
ending in deaths. 10 were TB-infected (positive tuberculin skin test - TST) and 12 had TB-
disease (5 cases of pulmonary and 6 of extra-pulmonary TB). The period between the
diagnosing of the renal disease and that of the TB was, in average, around 6 months (between
0-48 months). Contact with other ill persons existed in only one case. Out of the cases
diagnosed with TB, immunosupression was present as a favouring factor in 9 cases (75%) - 2
cases with ESRD and 7 cases with immunosupressive therapy for the active renal disease. 4
cases with corticoresistent nephritic syndrome (3 cases with mesangioproliferative glomerulo-
nephrytis and one case which did not undergo biopsy) responded to the immunosupressive
treatment after the tuberculostatic treatment. **Conclusion**: The tracing of the TB infection is
compulsory in the groups of patients presenting risks, even in the absence of suggestive
epidemiologic data. Tuberculosis induces resistance to the immunosupressive therapy, the
remission being dependant on the efficiency of the tuberculostatic treatment. **Key words**:
CHRONIC RENAL DISEASE, IMMUNOSUPRESSIVE THERAPY, TUBERCULOSIS

În România ultimelor decenii se remarcă o creştere a incidenţei tuberculozei în populaţia generală. Conform unui raport al OMS, incidenţa tuberculozei a crescut de la 27,667/100.000 loc./an în 2000 la 31,623/100.000 loc./an în 2003.

La gazdele imunocompromise, infecţia tbc netratată are riscul de a evolua către o formă de boală activă. Metoda screening de evaluare a infecţiei tbc prin intradermoreacţia (IDR) la tuberculină poate da rezultate fals negative la această categorie de bolnavi. Tuberculoza poate interfera cu răspunsul bolii renale la terapia specifică sau chiar poate accelera deteriorarea funcţiei renale spre insuficienţă renală cronică (1)

SCOP

Analiza incidenţei tuberculozei în rândul copiilor cu boală renală cronică, primitivă sau secundară, a posibililor factori favorizanţi, precum şi a impactului tbc asupra evoluţiei bolii renale.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost realizat retrospectiv, pe un lot compus din 168 de copii urmăriţi pe parcursul a 12 ani (1994 -2005). Lotul a fost constituit din 96 de copii cu afecţiuni renale cronice primitive (nefropatii glomerulare) sau secundare (vasculite, colagenoze) aflaţi în tratament cu imunosupresive şi 72 copii cu insuficienţă renală terminală (IRT), aflaţi în program de dializă cronică.

S-au urmărit: condiţiile socio-economice, diagnosticul de boală renală cronică, stadiul evolutiv al bolii renale la momentul diagnosticării tuberculozei (remisiune sau activitate), intervalul dintre momentul diagnosticului bolii renale şi apariţia tuberculozei, precizarea tipului de tuberculoză - infecţie sau boală evolutivă, influenţa tuberculozei asupra bolii de bază. Particularitatea infecţiei tbc la copil face ca izolarea BK din produse biologice să fie mult mai rară ca la adult, încât, pentru precizarea diagnosticului este nevoie de un mare grad de suspiciune şi prezenţa mai multor criterii. Astfel, identificarea a cel puţin trei din criteriile următoare a fost considerată definitorie pentru susţinerea diagnosticului de tuberculoză (2):

- febră prelungită, tuse persistentă sau contact tbc
- semne clinice de pneumonie trenantă, adenopatii periferice, encefalopatie
- IDR cu 2 unităţi PPD mai mare de 10 mm la 72 de ore.
- radiografie toracică sugestivă (adenopatii mediastinale şi/sau pneumonie trenantă) sau adenopatii mezenterice (ecografie abdominală/CT abdominal) sau biopsie ganglionară cu granuloame cazeoase ± bacili acido-alcoolo rezistenţi.
- lichid cefalorahidian/pleural/peritoneal specific pentru tbc sau CT cerebral cu prezenţa de tuberculoame
- răspunsul simptomatologiei la medicaţia tuberculostatică.

A fost urmărită relaţia între tuberculoză şi răspunsul la terapia specifică a bolii renale (intrarea în remisiune clinică şi biologică), cu excepţia cazurilor de IRT, cazuri la care s-a făcut relaţie între tuberculoză şi sindromul anemic.

Pentru prelucrarea statistică s-a utilizat testul χ^2, la compararea intervalelor de recuperare a anemiei la pacienţii cu IRT.

Toţi copiii au fost raportaţi reţelei de pneumoftiziologie pentru identificarea şi profilaxia contacţilor.

REZULTATE

Din totalul de 168 de copii, au fost diagnosticaţi cu tuberculoză un număr de 22 pacienţi (13,09%) cu vârsta cuprinsă între 5 şi 17 ani (media de 12,4 ani).

Urmărind mediul de provenienţă şi condiţiile socioeconomice ale pacienţilor, se remarcă faptul că 17 copii provin din mediul rural cu un venit mediu pe membru de familie sub 50 EUR. Restul de 5 copii, deşi provin din mediul urban, dispun de venituri lunare de aproximativ 100 EUR pe membru de familie în 4 cazuri.

Nu au fost semnalate comorbidităţi (de ex infecţie HIV) în nici un caz.

Cei 22 de copii au fost împărţiţi în 2 subloturi A (14 copii cu tbc activă) şi B (8 copii cu infecţie tbc). Boala renală cronică la aceste cazuri s-a prezentat sub forma: sindrom nefrotic (9 cazuri - 40,90%), IRT (7 cazuri - 31,81%), lupus eritematos sistemic (4 cazuri - 18,18%), glomerulonefrite cronice mezangioproliferative (2 cazuri - 9,09%) (tab. I).

TABELUL I

Afecţiunea renală cronică la subloturile A şi B

Afecţiunea renală cronică	Sublot A	Sublot B	Total
Sindrom nefrotic	7	2	9 (40,90%)
IRT	3	4	7 (31,81%)
Lupus eritematos sistemic	4	0	4 (18,18%)
Glomerulonefrită cronică	0	2	2 (9,09%)

Diagnosticul de tuberculoza activă a fost stabilit prin identificarea criteriilor amintite (minimum 3 din 6) astfel: 3 criterii - 5 cazuri; 4 criterii - 4 cazuri; 5 criterii - 5 cazuri. Tipurile de tuberculoză întâlnite la lotul A au fost următoarele: tuberculoză pulmonară 10 cazuri, meningită 1 caz, pericardită 2 cazuri, peritonită 1 caz.

Intradermoreacţia la tuberculină a fost pozitivă la 16 cazuri din care, doar la 8 cazuri din lotul A, în stabilirea diagnosticului fiind luate în consideraţie alte criterii, clinice, de laborator sau imagistice.

Tuberculoza activă a fost identificată la toate cazurile în faza de activitate a bolii renale. Intervalul de timp între debutul bolii renale şi apariţia tuberculozei a fost cuprins între 0 luni (concomitent cu debutul bolii renale) şi 48 luni cu media de media (8 ±2 luni). Coincidenţa între debutul bolii renale şi diagnosticul de tuberculoză activă a fost semnalată în 6 cazuri din 14 (42,85%). La 3 copii cu sindrom nefrotic corticosensibil, diagnosticul de tbc a fost evocat cu prilejul unei recăderi clinico-biologice, survenită după un interval de remisiune cuprins între 2 şi 7 luni. Tuberculoza a influenţat evoluţia bolii renale prin inducerea recăderilor la 5 cazuri sau a rezistenţei la terapia de bază la 10 cazuri (nu au fost luate în consideraţie cazurile cu IRT).

Tratamentul tuberculostatic a constat în:

- lotul A: asociere de 4 tuberculostatice timp de 2 luni apoi 2 tuberculostitice încă 10 luni, administrate zilnic, strict supravegheat.
- Lotul B: asocierea a 2 tuberculostatice, zilnic, timp de 6 luni.

Tratamentul tuberculostatic asociat cu tratamentul specific bolii de bază a condus la obţinerea remisiunii complete a bolii renale în 4/7 cazuri cu sindrom nefrotic corticorezistent şi tuberculoză activă. Tratamentul tuberculostatic a favorizat remisiunea clinică la încă 2 copii. Un copil a decedat printr-o complicaţie legată de sindromul nefrotic (trombo-embolie masivă) şi nu de tuberculoză. Copiii cu LES au prezentat numai forme de tuberculoză activă dar numai 1 caz a prezentat neutropenie. Formele de tuberculoza diagnosticate au fost: pericardită şi pneumonie (3 cazuri), meningită (1 caz). Deoarece nu am dispus de teste specifice, în cazurile prezentate cu forma pulmonară şi pericardică diagnosticul etiologic de tbc a fost dificil de diferenţiat de poliserozită sau pneumonia lupică. Aspectul trenant, rezistent la terapia antibiotică convenţională şi terapia imunosupresivă specifică bolii lupice, ne-a determinat să recurgem la proba terapeutică pe care am considerat-o drept unul din argumente pentru stabilirea diagnosticului de tuberculoză.

La pacienţii cu insuficienţă renală terminală, tuberculoza boală a fost sub formă de pneumonie în 2 cazuri, peritonită primitivă într-un caz şi sub formă de infecţie (IDR pozitiv) la 4 cazuri. Evoluţia tuberculozei sub tratament a fost favorabilă, cu vindecare în toate cazurile. Efectul tuberculozei asupra evoluţiei bolii renale s-a remarcat prin rezistenţa sindromului anemic la tratamentul cu eritropoetină. La pacienţii cu infecţie tbc, timpul de recuperarea a anemiei a fost mai lung cu 4 până la 5 luni faţă de pacienţii fără infecţie tbc şi cu valori similare de hemoglobină la începerea tratamentului hormonal. Considerăm că un argument în favoarea acestei afirmaţii îl constituie normalizarea valorilor hemoglobinei cu doze similare de eritropoetină ca cele administrate anterior terapiei tuberculostatice. Diferenţa între intervalul de normalizare al hemoglobinei înainte şi după terapia tuberculostatică nu are semnificaţie statistică (p=1), dar întârzierea normalizării hemoglobinei se repercută negativ asupra calităţii vieţii la această categorie de pacienţi şi o considerăm importantă din acest punct de vedere.

DISCUŢII

Creşterea progresivă a prevalenţei tuberculozei în rândul populaţiei generale impune identificarea grupelor de risc pentru intensificarea depistării active a bolii în rândul acestora.

Copiii cu boli renale cronice primitive sau secundare constituie o categorie expusă la tuberculoză cu atât mai mult cu cât intervin şi factori de mediu favorizanţi. Astfel, condiţii socio-economice precare au fost notate la 17 copii (77,27%), cu venituri sub 50 EUR pe membru de familie, şi condiţii modeste la 4 copii (18,18%) cu venituri între 70 şi 100 EUR pe membru de familie. La lotul de copii studiat am remarcat o incidenţă de 13,09%, cu mult superioară celei semnalate în populaţia generală (31,623/100,000 loc./an). Un alt factor favorizant pentru tuberculoză este imunsupresia indusă de boala renală cronică şi/sau terapia specifică acesteia. Impactul tuberculozei asupra evoluţiei bolii de bază este resimţit diferit în funcţie de tipul bolii renale. În cazul sindroamelor nefrotice corticorezistente, tratamentul tuberculozei a condus la ameliorarea clinică în cazurile la care histologia justifică nonresponsivitatea la tratament (de ex. la 1 caz de glomeruloscleroză segmentară şi focală). În cazurile care au înregistrat remisiune anterior diagnosticării tuberculozei, recăderea a fost indusă de această infecţie şi răspunsul terapeutic nu a fost obţinut decât prin asocierea terapiei tuberculostatice. Diagnosticul tuberculozei se bazează pe criteriul bacteriologic la adult dar la copil, şansa identificării bacilului Koch este foarte redusă. De aceea diagnosticul se bazează pe criterii epidemiologice şi semne indirecte, precum şi pe probarea eficienţei terapiei. Intradermoreacţia la PPD are valoare redusă la pacienţii cu imundepresie, încât un test pozitiv va constitui un argument foarte puternic în diagnosticul de tuberculoză.

Pacienţii cu LES şi tuberculoză au o mare rată de mortalitate, care corelează pozitiv cu IDR pozitiv, dar IDR negativ nu respinge diagnosticul de tuberculoză (3). Neutropenia este un important factor de risc (4) dar nu este singurul în cazul LES. La lotul studiat doar unul din 4 pacienţi a avut neutropenie şi localizarea tuberculozei a fost meningeală, cu evoluţie severă şi deces.

Se discută problema profilaxiei cu HIN la copiii cu terapie imunosupresivă agresivă din cauza riscului reactivării infecţiei latente cu bacil Koch (2) dar nu sunt studii comparative care să susţină această afirmaţie.

La lotul studiat intervalul de timp de la debutul bolii renale la diagnosticul de tuberculoză a variat între 0 – 48 luni, cu media de 6 luni faţă de studiul publicat de autori indieni în 1997 (2), efectuat pe cazuri de sindrom nefrotic, care semnalează un interval de 2,2 +/- 1,1 ani. Prin urmare, este greu de precizat o durată anume a terapiei profilactice. Considerăm mai util screeningul clinic şi IDR cu 2 u PPD la 6 luni interval la această categorie de pacienţi. American Thoracic Society recomandă testarea cu 5 unităţi tuberculină dar produsul acesta nu este disponibil în ţară (5). Este de notat faptul că la pacienţii dializaţi se consideră că o expunere minimă pretează la infecţia cu M. tuberculosis, încât un contact cunoscut va fi tratat profilactic chiar daca IDR este negativ (6,7,8).

La copiii cu insuficienţă renală cronică, controlul sindromului anemic este influenţat de mai mulţi factori, infecţia fiind un important factor de limitare a răspunsului la eritropoetină. O condiţie particulară o reprezintă infecţia tbc care nu are manifestare clinică, ci se depistează doar prin intradermoreacţie la PPD, de aici şi utilitatea screeningului propus.

CONCLUZII

Tuberculoza poate interveni în toate fazele bolii renale, modificând evoluţia acesteia. Efectele pot fi de la producerea de recăderi ale sindromului nefrotic la rezistenţa la terapia imunosupresivă şi terapia anemiei la pacienţii cu insuficienţă renală terminală. Succesul tratamentului de bază s-a obţinut numai după tratamentul corect al tuberculozei.

BIBLIOGRAFIE

1. Kala U, Milner LS, Lacobs D, Thomson PD. Impact of tuberculosis in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 392-395.
2. Gulati S, Kher V, Gulati K, Arora P, Gujral R. Tuberculosis in childhood nephrotic syndrome in India. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 695-698.
3. Önür ND, Düzgün N, Ölmez Ü, Ateş A. Miliay tuberculosis in a patients with systemic lupus erytematosus with abcess formation in the upperextremities. *J Ankara Med Schoo.* 2003; 1: 35-40.
4. Rovensky J, Kovalanycic M, Kristufek P et al. Contribution to the problem of occurence tuberculosis in patients of sistemic lupus erytematosus. *Z Reumatol* 1995; 55: 180-187.
5. *** American Thoracic Society, Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
6. *** CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000; 49 (No. RR-6).
7. Ahmed AT, Karter AJ. Tuberculosis in California dialysis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 341-345.
8. Tokars J, Miller B. Tuberculin skin testing of ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 456-457.

NOUTĂŢI

PREVENIREA EROZIUNILOR ŞI ABRAZIUNILOR DENTARE PRIN UTILIZAREA FRECVENTĂ A UNUI GEL CU CONCENTRAŢIE MARE DE FLUOR

Studiul realizat in vitro a testat eficienţa unui gel cu concentraţie mare de fluor în prevenirea eroziunilor şi abraziunilor dentare. Eşantioanele de smalţ bovin menţinute în salivă artificială au fost supuse zilnic la 6 atacuri erozive (acid citric 1% timp de 30s). Jumătate dintre eşantioane au fost abrazate prin periaj cu pastă. Grupurile de studiu au cuprins eşantioane la care s-au efectuat zilnic două periaje cu pastă de dinţi fără fluor, specimene la care s-au efectuat zilnic două periaje cu paste de dinţi fluorizate (1250 ppm F), probe la care periajele cu paste fluorizate au fost asociate cu două aplicaţii zilnice de gel cu concentraţie mare de fluor (12500 ppm F) timp de 120s şi cele la care s-a aplicat doar gelul de 8 ori pe zi. După 14 zile, atât eşantioanele care au fost doar corodate cât cele care au fost corodate şi abrazate au prezentat o lipsă de substanţă semnificativ mai redusă (de aproximativ două ori) în cazul utilizării gelului fluorurat (atât în aplicaţii de două ori cât şi de 8 ori pe zi) comparativ cu cele pe care s-a aplicat doar pastă de dinţi fluorizată sau nu. Autorii concluzionează că în cazul pacienţilor care prezintă astfel de leziuni, pasta de dinţi obişnuită nu asigură o protecţie suficientă a ţesuturilor dure dentare în timp ce aplicaţiile topice cu geluri având concentraţii mari de fluor s-ar putea dovedi utile (Lagerweij MD, Buchalla W, Kohnke S, Becker K, Lennon AM, Attin T. Prevention of erosion and abrasion by a high fluoride concentration gel applied at high frequencies. *Caries Res* 2006; 40 (2):148-153).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

HIDATIDOZA PULMONARĂ - PROBLEME DE DIAGNOSTIC

Monica Pop[1], Alina Mureşan[2], Ruxandra Râjnoveanu[1], Milena Man[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Pneumologie
2 Spitalul Clinic de Pneumologie "Leon Daniello" Cluj-Napoca

DIFFICULT DIAGNOSIS IN PULMONARY HYDATIDOSIS (Abstract): Echinococcosis is a disease caused by a small taenid-tape of Echinococcus granulosus, a parasite that lives in the intestine of canines. Occasionally the intermediate host is the human being and it is located especially in the liver and in the lung having the shape of cysts. The diagnosis is often difficult because of the radiological aspect of the cysts, wich are very much alike some tumor. The abstract contains two cases of pulmonary hydatid cyst and its steps towards the final diagnosis.

Key words: HYDATID CYST, LUNG, EXPLORATORY THORACOTOMY

Prezentăm în articolul de faţă două cazuri de chist hidatic pulmonar şi etapele parcurse până la diagnosticul final.

Primul caz se referă la un pacient în vârstă de 25 de ani, nefumător, fără antecedente patologice deosebite şi care trăieşte în mediul rural. Acesta se prezintă pentru un episod de tuse seacă cu hemoptizie mică, apărute în urma unui efort fizic, cu patru zile anterior internării şi care s-a remis spontan. Ulterior episodul se repetă tot după un efort fizic. Pacientul a relatat că tusea a debutat insidios în iarna anului 2004-2005 cu episoade care s-au intensificat ca frecvenţă, asociind asteno-adinamie şi fatigabilitate.

Examenul obiectiv la internare: stare generală bună, afebril, torace normal conformat, simetric, freamăt pectoral diminuat nivelul hemitoracelui stâng, sonoritate pulmonară cu submatitate bazală stângă, murmur vezicular prezent, diminuat bazal stâng şi cu respiraţie suflantă în aceeaşi zonă, în rest relaţii normale.

Examinările de laborator arată prezenţa unui sindrom inflamator: o leucocitoză (10300/mmc) cu VSH de 18-66 mm/1-2h, ECG: ritm sinusal 88/min, PFR: obstrucţie medie doar în periferie (MEF50=69,9%, FEV=90,8%, PEF=95,7%).

Radiografia toracică PA evidenţiază (fig. 1, fig. 2): opacitate pulmonară hilară şi infrahilară stângă, ovalară, polilobată, cu contur bine delimitat, de dimensiuni 13/10 cm, de intensitate costală şi o opacitate subclaviculară stângă, imprecis conturată, de intensitate subcostală, care împinge 1/3 inferioară a traheei spre dreapta; radiografia de profil stâng evidenţiază o opacitate ovalară, bine conturată, de intensitate costală situată în lobul inferior stâng.

Din datele obţinute până în momentul de faţă se orientează diagnosticul spre o formaţiune tumorală paraaortică şi o formaţiune chistică pulmonară în lobul inferior stâng (LIS). Se recurge la endoscopie bronşică: trahee liberă, pintenele traheal normal, arborele bronşic drept liber, bronşie primitivă stângă liberă, compresiune extrinsecă pe bronşia segmentului dorsal LIS şi segment 6, subsegment medial, secreţii hemoragice din LIS. Se practică brosaj în segmentul 6. Examenul citologic al brosajului arată: populaţie celulară bronşică obişnuită însoţită de hematii şi rare celule inflamatorii. Absenţa elementelor maligne. Deoarece investigaţiile efectuate nu tranşează diagnosticul se efectuează o ecografie abdominală (fără modificări patologice abdominale) şi o ecografie toracică ce arată o formaţiune transonică cu perete gros bine delimitat şi nivel lichidian pe linia axilară posterioară şi o formaţiune hiperecogenă neomogenă situată deasupra celeilalte. Se ridică suspiciunea unei formaţiuni chistice multiloculare, sau două chiste din care unul spart, sau o formaţiune chistică asociată cu neoplasm bronho-pulmonar. Se efectuează CT toracic (fig. 3, fig. 4): segment apical LSS (lob superior stâng) - masă densă, iodofilă, cu contur neregulat în contact cu artera subclavie stângă, crosa aortei şi extinsă caudal până în hilul pulmonar stâng, stenozând ramificaţiile bronşice şi determină tulburări de ventilaţie; LIS - formaţiune chistică de

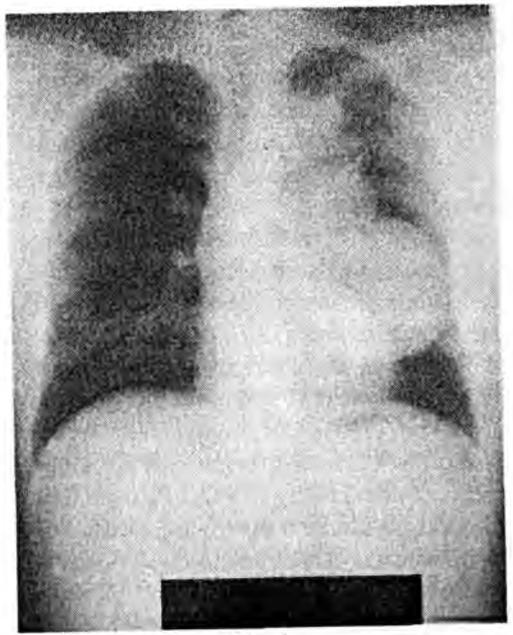

[redacted]

Fig. 1.

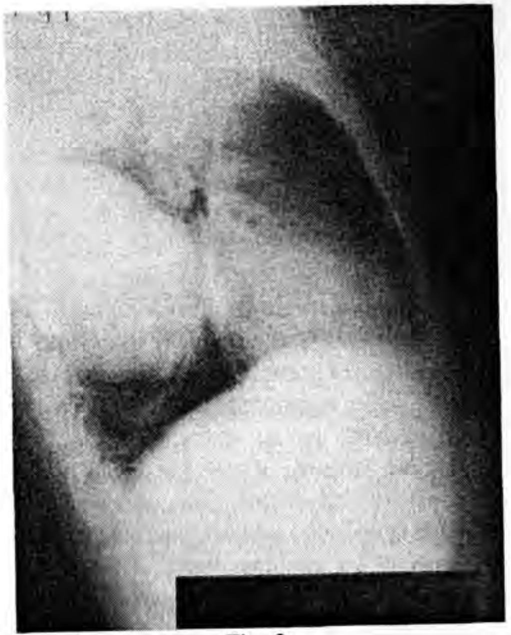

[redacted]

Fig. 2.

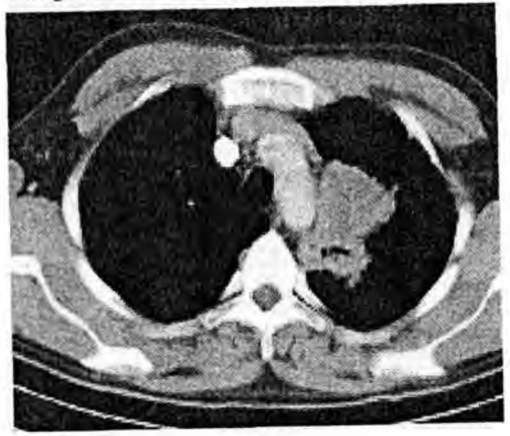


Fig. 3.

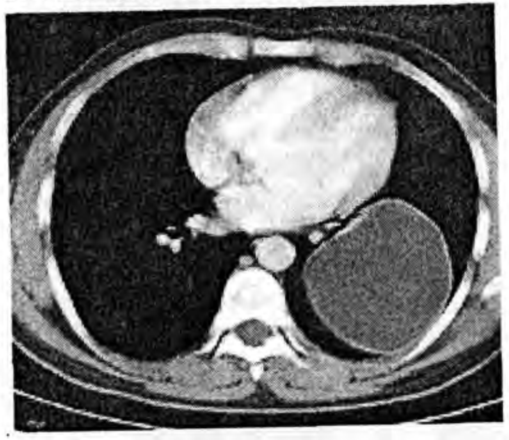


Fig. 4.

aproximativ 9/8,5cm sugerând un posibil chist hidatic; multiple adenopatii mediastinale infra şi supracentimerice; pe secţiunile abdominale superioare ficat fără leziuni nodulare, glande suprarenale normale. Aspectul sugerează un carcinom bronhopulmonar şi un chist hidatic LIS. Se pune problema coexistenţei celor două patologii la un pacient tânăr, în lipsa unui examen histopatologic care să tranşeze diagnosticul şi se recurge la toracotomie exploratorie. Aceasta din urmă a fost cea care a stabilit diagnosticul: chist hidatic pulmonar LSS spart, parţial evacuat, iar cel din LIS intact. S-a aplicat cura chirurgicală. Pe parcursul internării în serviciul nostru, pacientul a urmat tratament hemostatic, antitusiv, antibiotic iar starea generală s-a menţinut bună. Postoperator recuperarea a fost rapidă starea generală bună.

Al doilea caz este cel a unei femei de 46 de ani, nefumătoare, care înaintea prezentării în serviciul nostru cu aproximativ 6 luni, prezintă infecţii respiratorii mai frecvente (3 episoade) tratate cu antibiotice sub care simptomatologia a remis. Cu toate acestea la radiografia toracică de control se constată o opacitate paratraheală care lărgeşte mediastinul superior, motiv pentru care este trimisă în serviciul nostru în vederea continuării investigaţiilor.

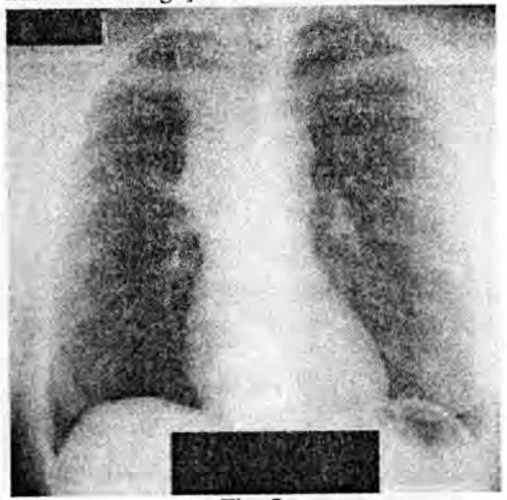

[redacted]
[redacted]

Fig. 5.

La internare, pacienta acuza durere toracică interscapulo-vertebrală dreaptă, astenoadinamie, dispnee uşoară de efort, transpiraţii nocturne abundente. Anterior internării, pacientei i se efectuaseră două endoscopii bronşice care însă nu au tranşat diagnosticul.

Examen obiectiv la internare: tegumente palide, umede, torace normal conformat, sonoritate pulmonară, murmur vezicular prezent bilateral, fără raluri.

Examenele de laborator au evidenţiat un sindrom inflamator: VSH =51-96mm/1-2h, leucocite =5900/mmc, segmentate =62%, eozinofile =2%, limfocite =34%, monocite =2%, hematocrit =36%. Probele funcţionale respiratorii: obstrucţie medie doar în periferie (MEF50 =51,3%, PEF =98,6%, FEV =99,7%).

Radiografia toracică PA şi profil (fig. 5, fig. 6): opacitate pulmonară paratraheală de intensitate subcostală, relativ bine delimitată, contur liniar, iar radiografia de profil drept situează opacitatea în lobul superior drept (LSD) segment apico-ventral.

Datele examinărilor până în acest moment sugerează o formaţiune tumorală de LSD mai probabil de cauză neoplazică.

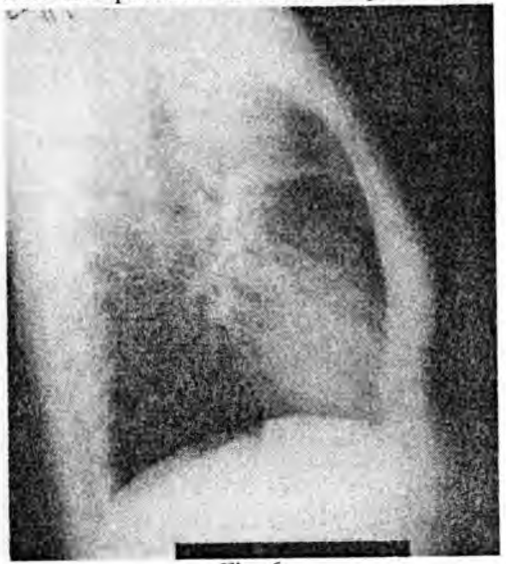

[redacted]

Fig. 6.

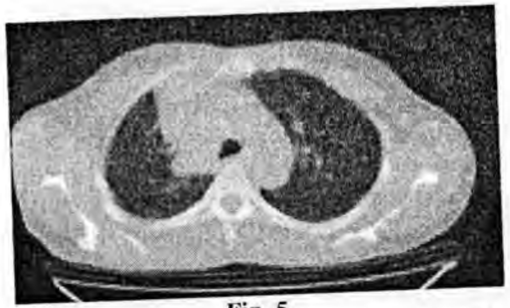


Fig. 5.

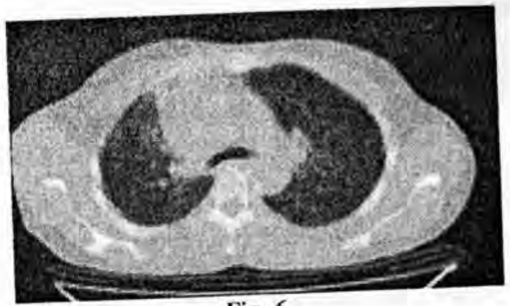


Fig. 6.

Examenul CT toracic evidenţiază (fig. 7, fig. 8): o zonă de condensare pulmonară situată parahilar drept, cu aspect pseudotriunghiular, având vârful în hil şi baza la peretele toracic. Formaţiunea prezintă infiltraţii în parenchimul adiacent în care sunt prezenţi multipli micronoduli. Imagini ganglionare hilar drept, pre şi laterotraheal. Fără leziuni hepatice focale, fără mase tumorale în lojile suprarenale; intră în discuţie un proces tumoral bronhopulmonar drept.

Se repetă endoscopia bronşică evidenţiindu-se membrană chistică în bronşia segmentului ventral LSD cu prolabare în bronşia primitivă dreaptă; examenul histopatologic - fragment de mucoasă bronşică cu redus infiltrat inflamator limfocitar şi fibroză, precum şi membrane chistice, aparţinând, mai probabil unui chist hidatic.

Aceasta este prima investigaţie care ridică problema diagnosticului diferenţial al chistului hidatic spart. Totodată apare şi contradicţia dintre aspectul imagistic al formaţiunii şi cel histopatologic, motiv pentru care se recurge la toracotomie exploratorie. În urma acestei s-a stabilit diagnosticul: chist hidatic LSD evacuat, cu membrane prolabate în bronhii. Se practica cura radicală a chistului.

DISCUŢII

Echinococoza la om este produsă de stadiile larvare ale teniei *Echinococcus granulosus* şi are o prevalenţă crescută în zone în care există creşteri de animale în asociere cu câini (1).

Omul este o gazdă intermediară, accidentală, care se contaminează prin ingestia ouălor, fie prin contact cu câinele sau obiecte murdare, fie prin ingestie de apă sau alimente crude contaminate de dejecţiile unui câine parazitat (cale fecal-orală)(2).

Plămânul este al doilea organ afectat ca frecvenţă (20-30%), după ficat (60-70%). Chistele pulmonare sunt unice în 60% din cazuri dar pot fi multiple sau asociate cu chiste hepatice (3).

Hidatidoza pulmonară este în general asimptomatică, mai ales la debut, ulterior creşterea chistului, care poate atinge câţiva centimetri/an, poate produce compresiunea ţesuturilor vecine şi atelectazie secundară. Manifestările clinice sunt observate cu ocazia fisurării sau rupturii chistului (4).

Pot surveni 4 tipuri de complicaţii:

1). Manifestări alergice, provocate de expunerea organismului la antigene noi conţinute în chist, care pot merge până la şoc anafilactic.

2). Ruptura spontană sau traumatică poate determina hemoptizie, tuse, dispnee până la detresa respiratorie prin inundare pulmonară cu lichidul chistului sau obstrucţie masivă cu veziculele fiice.

3). Suprainfecţia bacteriană în 3/4 din cazuri a chisturilor rupte în bronhie, evoluând spre abces pulmonar.

4). Diseminarea veziculelor fiice cu dezvoltarea de noi leziuni chistice (5).

Aspectul radiologic al chistului hidatic intact este de opacitate rotundă, bine delimitată, faţă de chistul vechi a cărui margini sunt fluu din cauza atelectaziei adiacente şi a reacţiei inflamatorii. Ecografia toracică şi tomografia computerizată (CT) au o importanţă deosebită în stabilirea diagnosticului (6).

Testele serologice sunt negative în cele mi multe din cazuri de afectare pulmonară izolată, dar sunt pozitive în peste 90% din afectările hepatice. Un chist hepatic necomplicat nu evoluează cu eozinofilie în schimb fisurarea sau ruptura determină fenomene alergice şi hipereozinofilie.

Diagnosticul diferenţial al chistului hidatic se face mai ales cu tumori bronhopulmonare când chistul este integru, iar când chistul este spart şi evacuat cu abces pulmonar sau neoplasm suprainfectat şi abcedat.

Tratamentul de elecţie al chistului constă în cura radicală chirurgicală dacă acesta este unic şi starea generală a pacientului o permite. Mortalitatea operatorie şi morbiditatea postoperatorie sunt mici (sub 2%, respectiv 10-25%) la prima intervenţie şi cresc cu numărul de intervenţii.

Tratamentul medical cu Albendazol 800 mg în două prize pe zi, timp de 12 săptămâni, este indicat în cazul chistului hidatic nerezecabil sau multiplu, preoperator în scopul scăderi viabilităţii veziculelor fiice şi a reducerii riscului de diseminare în caz de ruptură spontană intraoperatorie (7).

PARTICULARITĂŢILE CAZURILOR

Primul caz a impresionat prin mărimea leziunii, dar problema de diagnostic a fost impusă de opacitatea paraaortică care sugera existenţa unui neoplasm bronhopulmonar la pacient tânăr, nefumător. Examenul histopatologic nu a fost relevant deoarece leziunea nu interesa bronşiile direct, doar indirect prin compresiune extrinsecă. Imaginile radiologice şi CT-ul au sugerat existenţa unui neoplasm bronhopulmonar concomitent cu un chist hidatic pulmonar neevacuat. Diagnosticul a fost tranşat de toracotomie.

În cel de al doilea caz simptomatologia, biochimia, radiografiile şi CT-ul toate susţineau existenţa patologiei neoplazice. Endoscopia bronşică a furnizat elemente diagnostice noi, deoarece atât la examinarea directă cât şi prin examen histopatologic s-a pus problema existenţei unui chist rupt cu membrane prolabate în bronşie. Fisurarea chistului cu evacuarea parţială şi suprainfecţie a determinat modificarea simptomatologiei şi a aspectului radiologic al acestuia. Ca şi în cazul anterior, diagnosticul final a fost stabilit prin toracotomie.

BILBLIOGRAFIE

1. Harrison. *Principiile medicinei interne*. ed 14. Bucureşti : Ed. Teora, 2001.
2. Aubier M, Fournier M, Pariente R. *Pneumologie*. Paris : Medecine-Scientes Flammarion, 1996.
3. Morar R, Feldman C. Pulmonary echinococcosis. *Eur Respir J* 2003 ; 21 (6) : 1069-1077.
4. Sayek I, Tirnaksiz MB, Dogan R. Cystic hydatid disease : current trends in diagnosis and management. *Surg Today* 2004 ; 34 (12) : 987-996.
5. Kuzucu A., Soysal O. Complicated hydatid cysts of the lung : clinical and therapeutic issues. *Ann Thorac Surg* 2004 ; 77 (4) : 1200-1204.
6. Hosch W, Junghanss T, Werner J. Imaging methods in the diagnosis and therapy of cystic echinococcosis. *Rofo* 2004 ; 176 (5) : 697-687.
7. Keramidas D, Mavridis G, Soutis M. Medical treatment of pulmonary hidatidosis : complications and surgical management. *Pediatr Surg Int* 2004 ; 19 (12) : 774-776.

INFARCTUL MIOCARDIC ACUT - O POSIBILĂ COMPLICAŢIE ÎN POLICITEMIA VERA. PREZENTARE DE CAZ

L. Macovei, Mihaela Malanca, Mihaela Bărbieru, Daniela Pavel, Gabriela Omete, I. Nedelciuc, Cătălina Arsenescu-Georgescu, G.I.M. Georgescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Centrul de Cardiologie Iaşi

ACUT MYOCARDIAL INFARCTION - A POSSIBLE COMPLICATION IN POLYCYTHEMIA VERA. CASE REPORT (Abstract) : A 66 years old woman with Polycythemia Vera suffered an postero-inferior acute myocardial infarction : this is a relative rare association. The association between primary coronary angioplasty with stent implantation and antiagregant and myelosupressive treatment was followed by important clinical benefits for the patient. To our knowledge, there are rare reports in the literature relating the triad of Polycythemia Vera, acute myocardial infarction and primary coronary angioplasty with stent implantation. **Key words** : POLYCYTHEMIA VERA, ACUT MYOCARDIAL INFARCTION

Policitemia Vera (PV) este o boală mieloproliferativă relativ rară (incidenţă 2/100000/an), caracterizată prin creşterea numărului eritrocitelor, leucocitelor şi trombocitelor, cu apariţia hipervâscozităţii sanguine şi creşterea riscului de tromboză. Principalele complicaţii sunt hemoragiile şi trombozele, ultimele survenind la 15-60 % dintre pacienţii cu PV şi fiind responsabile de 10-40% din decese (1). Trombozele vasculare se corelează cu nivelul crescut al trombocitelor, dar survin şi atunci când hematocritul şi trombocitele au valori normale. Infarctul miocardic acut prin tromboză intracoronariană complică 11,4 % din cazurile cu PV(2).

În continuare prezentăm cazul unei femei în vârstă de 66 de ani cu infarct miocardic acut postero-inferior ca primă manifestare a PV.

PREZENTAREA CAZULUI

Pacienta P.S. de 66 ani s-a internat în Unitatea de Terapie Intensivă Coronarieni a Centrului de Cardiologie Iaşi pentru durere epigastrică cu iradiere în 1/3 inferioară a sternului (prima din viaţă), cu caracter constrictiv, durere apărută de 3 zile şi accentuată în ultimele 4 ore, când s-a însoţit de vărsături, transpiraţii, ameţeli.

Antecedentele heredo-colaterale şi personale patologice ale pacientei nu au o semnificaţie deosebită în acest caz. Este nefumătoare şi neagă consum cronic de etanol. Nu a urmat un tratament la domiciliu.

Obiectiv, la internare : TA 105/60 mmHg, Fc 68/min ; zgomote cardiace ritmice, fără fenomene acustice supraadăugate ; jugulare turgescente gradul I ; hepatosplenomegalie.

Electrocardiograma relevă : ritm sinusal 75/min, infarct miocardic acut posteroinferior şi semne de leziune miocardică în teritoriul lateral şi anterior.

Radiografia toracică : indice cardiotoracic 0,49, cord cu dimensiuni normale, plămân fără leziuni evolutive.

Ecocardiografic : akinezia peretelui posterior, a segmentelor bazal şi mediu ale peretelui inferior, hipokinezie inferoapicală ; fracţie de ejecţie 55-60%.

Ecografia abdominală evidenţiază splenomegalie (136/54 mm).

Biologic, CK-MB iniţial a fost 40 U/l(N <25 U/l), Hb 18,7 g%; Ht 55%; GA 19000/mm^3, Tr 557000/mm^3.

În acest moment diagnosticul a fost de infarct miocardic acut postero-inferior asociat cu o policitemie.

S-a hotărât practicarea coronarografiei în urgenţă care a evidenţiat ocluzia arterei coronare drepte la unirea segmentelor II-III, prin tromboză acută, cu flux distal TIMI 0.

S-a efectuat angioplastie transluminală percutană primară cu implantarea unui stent premontat BX Sonic 3,5/23 mm, cu reducerea gradului de stenoză de la 100% la 0%.

Evoluţia ulterioară a fost favorabilă, cu criterii clinice, electrocardiografice, enzimatice şi ecocardiografice de reperfuzie. Sub tratament cu beta-blocant, antiagregant plachetar, statină, heparină cu greutate moleculară mică, pacienta nu a mai prezentat dureri anginoase, tulburările de kinetică limitându-se la nivelul segmentului inferobazal şi mijlociu.

Hematologic, s-a observat o poliglobulie constantă la determinări repetate(GR 8,3 milioane/mmc, Hb 19,1g%, Ht 64,3%) asociată cu o creştere şi a celorlalte elemente figurate (trombocite 534000/mm^3, leucocite 23000/mm^3), excluzându-se astfel o poliglobulie secundară din afecţiuni cardiace congenitale sau pulmonare cronice.

În acest context s-a emis ipoteza diagnosticului de sindrom mieloproliferativ, lărgirea investigaţiilor hematologice evidenţiind următoarele modificări:

- teste de hemostază şi coagulare: IP 62% (N>80 %); INR 1,64 (N: 1); T.H. 177" (N: 60-120"); T.A.R.S. 140" (N: 30-70"); adezivitate plachetară 26% (N: 30-60%); retracţia cheagului-incompletă; factor X 43% (N: 77-131%);
- frotiul de sânge periferic a evidenţiat normocite uşor hipocrome, eritoblaşti oxifili rari, uşoară deviere la stânga a seriei leucocitare până la metamielocite, trombocite cu morfologie normală dar şi macroplachete;
- examenul măduvei osoase relevă o mieloză hiperplazică simplă, fără apariţia de elemente anormale dar cu predominarea eritroblaştilor (raportul G/E=100/56=1,78 [N: 3-4]), cu granulo-poieză fără modificări remarcabile şi megakariopoieză bogată, plachetogenă, celule reticuloendoteliale fagocitante active conţinând granulaţii de hemosiderină;
- scăderea moderată a fierului seric: 35 μg/dl (N: 49-151 μg/dl) cu feritina în limite normale(87 ng/ml);
- valoarea crescută a fosfatazei alcaline leucocitare (FAL)-170U/l (N: 10-100U/l) a ajutat la stabilirea diagnosticului pozitiv.

Diagnosticul de PV s-a sprijinit pe prezenţa semnelor clinice (splenohepatomegalie) Sp O_2>92%, pe constatarea unei proliferări eritro-leuco-trombocitare, a unor anomalii enzimatice (FAL crescută, absenţa cromosomului Ph) şi alterarea testelor de hemostază şi coagulare.

Concomitent cu tratamentul sindromului coronarian acut s-a iniţiat tratament mielosupresiv cu hidroxiuree 2g/zi, pacienta având o evoluţie hematologică favorabilă (Hb 15g%; Ht 52,6%; GR 6,67 milioane/mm^3; GA 15000/mm^3; Tr 490000/mm^3), fiind externată în a 10-a zi de spitalizare.

DISCUŢII

În PV, producţia excesivă de eritrocite este independentă de nivelurile eritropoietinei. Frecvent boala culminează cu leucemie sau mielofibroză (3).

În cazul pacientei P.S., diagnosticul pozitiv a fost stabilit comform criteriilor Polycytemia Vera Study Group - adică 3 criterii majore sau 2 majore (excluzând splenomegalia) şi 2 minore din următoarele:

Criterii majore:

- GR crescute
- Sp O_2 normală

- Splenomegalie

Criterii minore:

- Leucocite >12000/mm^3
- Trombocite>400000/mm^3
- FAL>100U/l
- Vitamina B_{12}> 900pg/ml
- Capacitatea de fixare a vitaminei B_{12}>2200pg/ml(3).

Într-un articol publicat de Grupul Italian de Studiu al Policitemiei, 20% dintre pacienţi prezintă un accident trombotic ca primă manifestare a bolii, raportul tromboze arteriale/tromboze venoase fiind 2 : 1 (4).

Având în vedere absenţa factorilor de risc şi aspectul angiografic normal al restului arterelor coronare, am considerat infarctul miocardic acut o complicaţie a afecţiunii hematologice. La 5% dintre pacienţii cu PV apar de asemenea modificări patologice la nivelul vaselor coronare (modificări intimale, hiperplazia muşchiului neted în plăcile ATS secundar secreţiei unor factori de creştere)(5).

Patofiziologia trombembolismului în PV nu a fost elucidată, dar sunt implicaţi mai mulţi factori: Ht crescut şi hipervâscozitatea care determină migrarea axială a eritrocitelor, favorizând contactul trombocitelor cu peretele vascular şi trombogeneza; deficitul de fier care creşte rigiditatea membranei, disfuncţii ale trombocitelor, anomalii de coagulare (1).

În ceea ce priveşte tratamentul în PV – strategia actuală derivă din studii clinice care au evidenţiat un risc mare pentru neoplasm la pacienţii care primesc agenţi alchilanţi, risc crescut pentru tromboză şi mielofibroză la pacienţii cu flebotomii repetate şi un risc crescut de sângerare la doze mari de aspirină. Totuşi, flebotomia(cu obţinerea unui Ht de 45%) este indicată la tinerii fără manifestări trombotice. Existenţa unui eveniment trombotic înclină balanţa în favoarea terapiei mielosupresive de tipul hidroxiureei sau busulfanului. Studii preliminare au indicat că aspirina, dacă este folosită în doze mici (75 mg/zi), poate fi bine tolerată şi previne evenimentele vasculare la pacienţii cu risc. Alpha interferonul este un agent promiţător, dar poate avea numeroase efecte adverse, în special la vârstnici (3,4).

CONCLUZII

Policitemia Vera se poate complica relativ rar cu tromboză acută intracoronariană, particularitatea cazului rezultând din apariţia IMA ca primă manifestare a PV la o femeie vârstnică.

IMA ca primă manifestare a PV, pare să aibă o evoluţie favorabilă atunci când beneficiază de angioplastie coronariană cu stent per primam, în literatura de specialitate existând puţine date comunicate în acest sens.

Tratamentul intervenţional de reperfuzie miocardică trebuie asociat cu cel antiagregant şi cu un agent alchilant mielosupresiv.

BIBLIOGRAFIE

1. Saif MW, Khan U, Greenberg B. Cardiovascular Manifestations of Myeloproliferative Disorders: A Review of the Literature. *Hospital Physician* 1999; 23: 43-54.
2. Rossi C, Randi ML, Zerbinati P, Rinaldi V, Girolami A. Acute coronary disease in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Int Med* 1998; 244: 49-53.
3. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood* 2002; 100 (13): 4272-4290.
4. *** Gruppo Italiano Studio Policitemia: Polycythemia vera. The Natural History of 1213 Patients Followed for 20 years. *Ann Int Med* 1995; 123 (9): 656-664.
5. Hermanns B, Handt S, Kindler J, Fuzesi L. Coronary Vasculopathy in Polycythemia vera. *Pathol Oncol Res* 1998; 4 (1): 37-39.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

CAZURI CLINICE

MANIFESTĂRI NEUROPSIHICE ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Ioana Dana Alexa[1], Mihaela Simona Stoica[2], Oana Paraschiv[2], R.I. Rusu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica IV Medicală-Nefrologie
2 Clinica de Reumatologie
Spitalul Clinic "Dr. C.I. Parhon"
3 Clinica IV Medicală-Nefrologie

NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (Abstract): Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) has become a popular term designing all neurological and psychiatric complications in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). It occurs in up to two thirds of all SLE patients and it covers a vast array of disorders ranging from peripheral neuropathy to stroke, psychosis, and dementia. Mechanisms associated with the pathogenesis of NPSLE include antineuronal antibodies, antiphospholipid antibody associated thrombosis, emboli from cardiac source and, rarely, vasculitis by immune complex depositions. Although the most common manifestations is cognitive dysfunction (50%), NPSLE may also present itself as peripheral neuropathy (15%), psychosis (10%), or other central nervous system abnormalities (stroke, organic brain syndrome, seizures). In lupus patients, one should always look for secondary causes of the neuropsychiatric manifestation, including infection, toxic metabolic abnormalities, and hypertension. We present two cases of SLE, which developed neuropsychiatric manifestations. **Key words**: NEUROPSYCHIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Lucrarea îşi propune trecerea în revistă a criteriilor clinice şi de laborator utilizate în prezent pentru diagnosticarea sindroamelor neuropsihiatrice din cadrul lupusului eritematos sistemic (LES), fiind bine cunoscută dificultatea diferenţierii acestora de sindroamele neurologice (cerebrita lupică) şi de manifestările neuropsihice induse iatrogen (psihoza cortizonică).

Manifestările neuropsihiatrice la pacienţii cu LES (NPSLE - neuropsychiatric systemic lupus erythematosus) au fost descrise pentru prima dată de Mori-Kaposi în 1872; se întâlnesc frecvent la pacienţii cu LES (14-75%) şi includ afectarea sistemului nervos central şi periferic. Categoriile NPSLE sunt numeroase şi, la rândul lor, fiecare din ele are numeroase criterii de definire, ceea ce face ca diagnosticul clinic să fie extrem de dificil, putând preta la numeroase confuzii (1,2).

Mecanismele patogenice în NPSLE sunt incomplet cunoscute, dar majoritatea autorilor consideră că sunt urmarea anomaliilor vasculare (3,4). Afectările organice vasculare pot produce microinfarcte corticale şi subcorticale prin: microvascularită inflamatorie, endarterită obliterantă, leziuni trombotice sau hemoragice localizate. La producerea acestor leziuni contribuie şi prezenţa de autoanticorpi (Ac) (5,6,7):

- Ac-antimolecule din membrana neuronală (identificaţi în ser şi în lichidul cefalorahidian la 60% din pacienţii cu NPSLE)

- Ac-antiribozomali (se consideră a fi asociaţi mai frecvent cu manifestările psihotice)
- Ac-antilimfocitotoxici (reacţionează încrucişat cu celulele neuronale datorită similarităţii antigenice dintre membrana neuronală şi cea a limfocitului).

Clasificarea NPSLE a fost adoptată în 1999 de către Colegiul American de Reumatologie (American College of Rheumatology - ACR) şi cuprinde următoarele categorii (8,9):

- poliradiculopatia acută inflamatorie demielinizantă (sindrom Guillain-Barré);
- polineuropatia;
- plexopatiile;
- mononevrita (simplă sau multiplex);
- mielopatia;
- stările confuzionale;
- anxietatea;
- psihoza;
- modificările de dispoziţie ("mood disorders");
- disfuncţiile cognitive;
- cefalea;
- coreea;
- convulsiile;
- meningita aseptică;
- disautonomiile;
- bolile cerebro -vasculare;
- sindroamele demielinizante;
- miastenia gravis.

Aceste manifestări pot culmina cu tentative de suicid, fiind cunoscut faptul că LES creşte riscul de 5 ori faţă de restul bolilor cronice grave (3,8).

Evaluarea paraclinică a NPSLE (conform ACR) include:

- hemoleucogramă;
- creatinină +/- clearance creatinină;
- transaminaze;
- profil lipidic;
- glicemie;
- ionogramă;
- VSH sau proteina C reactivă;
- fracţiuni ale complementului (C3, C4 sau CH50);
- Ac anti-ADN dublu catenari (Ac anti ADNdc);
- Ac anti-fosfolipidici (anticoagulantul lupic, Ac anti-cardiolipină), deoarece sunt prezenţi la aproximativ 30% din pacienţii cu NPSLE;
- teste de hipercoagulabilitate (factor V Leiden, factor XII, proteinele C şi S);
- examen urină.

Recent s-a stabilit o asociere între psihoza din LES şi prezenţa Ac anti-proteina P ribozomală, a căror prezenţă permite diferenţierea psihozei din cadrul NPSLE de psihoza cortizonică (10,11,12).

Diagnosticul tulburărilor psihice din LES este în primul rând clinic, completat de investigaţiile biochimice şi eventual de studiul LCR, EEG, CT, RMN. ACR propune şi o serie de teste psihologice care sunt încă în studiu. Nu există nici un tratament cu eficacitate certă în NPSLE. Majoritatea studiilor demonstrează beneficiul asocierii corticoizilor cu pulse-terapie cu Ciclofosfamidă. Tratamentul e completat de medicaţia simptomatică: neuroleptice în stări de agitaţie, antidepresive triciclice în stări depresive şi anticonvulsivante în convulsii epileptice (1,2).

Pacienţii cu LES au risc crescut de a dezvolta NPSLE cu atât mai mare cu cât evoluţia bolii este mai îndelungată. În aceste circumstanţe, diagnosticul precoce al tuturor manifestărilor neuropsihice va depinde de experienţa medicului şi de particularităţile evolutive ale pacientului. Prezentăm două cazuri clinice care demonstrează importanţa examenului anamnestic şi clinic obiectiv asociată cu o urmărire pluridisciplinară a pacienţilor cu LES cu evoluţie îndelungată.

CAZUL CLINIC I

Pacienta T.E. de 50 de ani, diagnosticată de 20 de ani cu LES, pentru care a urmat diverse scheme terapeutice, inclusiv corticoterapie de lungă durată, cu complicaţii neurologice (cerebrită lupică), nefrologice (nefropatie lupică) şi iatrogenice (diabet zaharat cortizonic) se internează în clinică în ianuarie 2004 în puseu de activitate al LES (astenie fizică deosebită, artralgii cu caracter inflamator la nivelul articulaţiilor mici ale mâinilor şi la nivelul genunchilor însoţite de tumefacţie locală), confirmat paraclinic de prezenţa sindromului inflamator (VSH=82 mm/h, fibrinogen=655 mg%) şi de titrul crescut al Ac antiADNdc (=113 U/l). La momentul internării, pacienta se afla sub tratament la domiciliu cu Prednison 25 mg/zi şi Azathioprină 50 mg/zi. Menţionăm că pacienta se afla în evidenţa serviciului de medicină internă şi de nefrologie de 3 ani, ceea ce ne-a ajutat la cunoaşterea aprofundată a profilului psihologic al acesteia. Pacienta refuză tratamentul imunosupresor (ciclofosfamidă), motiv pentru care s-a crescut doza de Prednison la 1 mg/kg corp/zi. După 48 de ore a prezentat tulburări de comportament care au debutat cu insomnie, nervozitate, anxietate exprimată sub forma senzaţiei de frică, depresie cu sentiment de persecuţie. Examenul neurologic confirmă prezenţa complicaţiilor neurologice de tip encefalopatie difuză (vasculită lupică), miopatie şi polineuropatie lupică cu complicaţii invalidante. Relaţia cu creşterea dozei de Prednison orientează spre diagnosticul de psihoză cortizonică ceea ce a impus întreruperea corticoterapiei cu ameliorarea temporară a simptomatologiei. După 72 de ore, modificările de comportament se accentuează prin apariţia de halucinaţii şi delir, interpretate ca psihoză majoră în context NPSLE (diagnostic de excludere). Consultul psihiatric confirmă supoziţia şi se decide reluarea corticoterapiei, de această dată asociată cu imunosupresoare (pulse cu Ciclofosfamidă 10 mg/kg corp), cu evoluţie favorabilă. A fost externată cu ameliorarea simptomatologiei, dar după 2 luni pacienta a avut o tentativă de suicid, reuşită.

CAZUL CLINIC II

Pacienta B.M., de 35 de ani, aflată în evidenţa clinicii cu LES de 11 ani, pentru care a urmat tratament cu Prednison timp de 5 ani, cu osteoporoză cortizonică în 2000 (moment în care s-a intrerupt tratamentul cortizonic) şi cu osteonecroză aseptică de cap femural stâng operată în 2003, se internează în aprilie 2005 în clinică în puseu de activitate al bolii, moment în care s-a efectuat pulse cu Ciclofosfamidă 10 mg/kgC (600 mg), cu evoluţie favorabilă. După 2 luni revine în clinică pentru astenie fizică marcată şi stare depresivă. Iniţial a fost interpretat ca un nou puseu de activitate al bolii, dar acest lucru nu a fost confirmat paraclinic (VSH=28 mm/h, fibrinogen =287 mg%, Ac anti-ADNdc = 39,5 U/l). Absenţa unei cauze obiective pentru deteriorarea constantă a stării fizice şi a condiţiei psihice a pacientei asociată cu un examen neurologic fără semne de focalizare ne-a determinat să încadrăm simptomatologia în NPSLE ("mood disorders"). Evoluţia a fost favorabilă sub corticoterapie (pulse cu Metil-prednisolon, 1 mg/kg corp/zi, 3 prize).

CONCLUZII

Particularitatea cazurilor expuse subliniază polimorfismul manifestărilor clinice din NPSLE, ceea ce face ca de multe ori diagnosticul să fie unul de excludere. Pacientul cu LES trebuie supravegheat de o echipă medicală care să cuprindă şi un psiholog care să realizeze profilul psihologic încă de la luarea în evidenţă. Aceasta ar fi de real folos în diagnosticarea cât mai precoce a modificărilor psihologice ce pot surveni, cu scopul stabilirii etiologiei corecte. Subliniem că, deşi pacienţii cu LES cu evoluţie îndelungată au numeroase complicaţii induse de corticoterapia prelungită, apariţia NPSLE impune, de cele mai multe ori, reluarea acesteia, eventual asociată cu imunosupresoare şi medicaţie simptomatică. Prezenţa NPSLE în evoluţia bolii lupice este un marker de evoluţie nefavorabilă.

BIBLIOGRAFIE

1. West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994 ; 20 : 129-158.
2. West SG. Lupus and the central nervous system. *Curr Opin Rheumatol* 1996 ; 8 : 408-414.
3. Kumral E. Detection of Microembolic Signals in Patients with Neuropsychiatric Lupus erythematosus. *Eur Neurol* 2002 ; 47 : 131-135.
4. Sang-Cheol B. The ACR Classification of neuropsychiatric lupus erythematosus : how this help in diagnosis and treatment. *Curr Rheum Rep* 2001, 3 : 205-212.
5. Conti F, Alessandri C, Bompane D et al. Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations : a role for anti-endothelial-cell antibodies. *Arthritis Res Ther* 2004, 6 : R366-R372.
6. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus syndromes. Relationship with antiphospholipid antibodies. *Neurol* 2003 ; 61 : 108-110.
7. Tishler M, Alosachie I, Chapman Y et al. Anti-neuronal antibodies in antiphospholipid syndrome with central nervous system involvement : the difference from systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995 ; 4 : 145-147.
8. Chapman Y. Case Definitions for Neuropsyhiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 1999 ; 42 : Appendix A, B, C.
9. Liang MH, Corzilius M, Bae SC et al. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 599-608.
10. Ambrozic A, Bozic B, Rozman B, Lestan B, Kveder T. Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2004, 6 (Suppl 1) : 6-9.
11. Bonfa E, Kaufman LD. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 265-271.
12. Zandman-Goddard G, Gilburd B, Bardechevski S et al. Elevated titers of anti-ribosomal-P antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2005 ; 7 (Suppl 1) : 9-13.
13. Hanly JG, Fisk JD, Sherwood G et al. Cognitive impairments in pacients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992 ; 19 : 562-567.

NOUTĂŢI

EVALUAREA MICROSENZORILOR SENSIBILI LA GLUTAMAT

Microsenzorii sensibili la glutamat promit să devină un instrument important în monitorizarea directă în creier a glutamaţilor produşi de neuroni. Un astfel de microsenzor este construit dintr-un fir de carbon cu diametrul de câţiva microni acoperit cu un hidrogel în compoziţia căruia intră L-glutamat oxidaza legată de un polimer cu un conţinut ridicat de osmiu. La exterior senzorul este acoperit de un strat subţire de Nafion. În general, performanţele unui microsenzor implantat în ţesuturile cerebrale sunt afectate de mai mulţi factori astfel încât, deşi acesta a fost utilizat *in vitro*, validarea în scopul utilizării *in vivo* întâmpină numeroase dificultăţi. În studiile efectuate pe culturi de celule şi pe cobai, microsenzorul a prezentat o sensibilitate şi selectivitate ridicată, fiind în acelaşi timp stabil faţă de acţiunea oxigenului (Oldenziel WH, Dijkstra G, Cremers TIFH, Westerink BHC. Evaluation of Hydrogel - Coated Glutamate Microsensors. *An Chem* 2006 ; 78 (10) : 3366 -3378).

M. Apostu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

PREGNANCY AND LIVER DISEASE

G. Asimakopoulos
Ammerland Klinik Westerstede
Department of Obstetrics and Gynecology

PREGNANCY AND LIVER DISEASE (Abstract): Liver dysfunction can appear at any point of pregnancy and causes great anxiety to the patient, her family and sometimes her medical attendants. This review concentrates on conditions specific to pregnancy (hyperemesis gravidarum, intrahepatic cholestasis of pregnancy, toxemia of pregnancy, HELLP syndrome) and provides a guide in diagnosis and management of hepatobiliary conditions that are probably related to pregnancy (e.g., gallstones, Budd-Chiari syndrome) or that are not specific to pregnancy (e.g., acute viral hepatitis), and also the situations in which pregnancy occurs during pre-existing liver disease (e.g., chronic active hepatitis, cirrhosis, Dubin-Johnson syndrome, Wilson's disease). **Key words**: PREGNANCY, ACUTE FATTY LIVER, INTRAHEPATIC CHOLESTASIS, PRE-ECLAMPSIA, LIVER DISEASE, HELLP SYNDROME

Liver dysfunction can appear at any point of pregnancy and causes great anxiety to the patient, her family and sometimes her medical attendants. Several liver diseases are unique to pregnancy, and many others that affect non-pregnant women may also occur during pregnancy (table I). Some liver diseases are affected by pregnancy and liver disease, in turn, can significantly affect pregnancy. This review concentrates on conditions specific to pregnancy, but also provides data on those that may occur during pregnancy.

PREGNANCY - RELATED LIVER DISEASE

INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) - also called obstetric cholestasis of pregnancy, benign recurrent cholestasis of pregnancy, and pruritus gravidarum - is a benign cholestatic disorder that occurs usually during the third trimester of pregnancy (but may present earlier) and disappears after delivery.

The incidence of ICP varies geographically, with rates as low as 1 to 2 per 10,000 pregnancies in Australia and North America and as high as 10 to 200 per 10,000 pregnancies in Scandinavia and Chile (1,2, 3,4,5,6). ICP is more common in multiple gestations and can recur in subsequent pregnancies (2,7).

The pathogenesis of ICP is unknown and probably multifactorial (table II). Evidence of a genetic predisposition is clear, including the high incidence in specific ethnic groups (2,3), with mothers, sisters and daughters being affected (2,8). The genetic trait is believed to be an autosomal dominant, but the specific genetic abnormalities have not been identified. Recent reports from UK (9) and Finland (10) found very few mutations of FIC1 (familial intrahepatic cholestasis type1) or MDR3 (multidrug resistant 3) genes.

Estrogen and progesterone may play a primary pathogenetic role in ICP. Thus, ICP occurs more frequently in multiple gestations and in the third trimester when estrogen levels are highest (2,3,11), resolving rapidly with falling hormone levels after delivery (12). Progesterone also may play a pathogenetic role as ICP is associated with administration of exogenous progestogens (13,14).

TABLE I
Pregnancy and liver disease

Hepatobiliary conditions specific to pregnancy	Liver disorders probably related to pregnancy	Pregnancy in pre-existing liver disease	Liver disease not specific to pregnancy
Hyperemesis gravidarum Intrahepatic cholestasis of pregnancy Acute fatty liver of pregnancy Toxemia of pregnancy HELLP syndrome	Gallstones Herpes simplex virus hepatitis Drug reactions Budd-Chiari syndrome	Chronic persistent and chronic active hepatitis Cirrhosis Primary biliary cirrhosis Primary sclerosing cholangitis Dubin-Johnson syndrome Wilson's disease Liver tumors in pregnancy	Acute viral hepatitis hepatitis A hepatitis B hepatitis C hepatitis D Amebiasis

TABLE II
Factors influencing prevalence of intraheptic cholestasis of pregnancy

Genetic	Hormonal	Exogenous
Familial tendency Specific ethnic groups Specific gene mutations (MDR3, FIC1)	Effects of estrogen and progesterone More common in the third trimester and with multiple pregnancy - conditions in which estrogen levels are elevated Precipitated by exogenous progestogens	Incidence decreased in Sweden and Chile Seasonal variations in the incidence

The clinical features are typical for cholestasis, with pruritus, dark urine and pale stools. The primary symptom is generalized pruritus which usually develops in the third trimester, after 30-36 weeks of gestation, especially of the palms and soles, but may extend to the trunk, eyelids and extremities, and it is worse at night (15). Jaundice is common (10-15% of cases), usually mild, and resolves rapidly postpartum (11). There is elevation in conjugated bilirubin, alkaline phosphatase and ALT; prothrombine time is prolonged because of vitamin K malabsorption. Liver biopsy is usually not necessary for diagnosis, but may show areas of cholestasis with bile plugs in canaliculi and hepatocytes.

Concerning maternal outcome, there are usually no sequelae for mother, but the risk of postpartum hemorrhage is increased as a results of vitamin K malabsorption and if prothrombine time is not corrected; postpartum, it has also been reported an increased risk of cholelithiasis in a primigravida who had ICP (1,15). The patient should be warned that the condition may recur in subsequent pregnancies.

The fetus is at risk for prematurity, meconium staining, stillbirth and perinatal mortality (6,15,16).

Antihistamines, benzodiazepines, and cholestyramine have been used to treat pruritus with no or minimal success. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is increasingly used as it reduces maternal bile acid levels and improves pruritus and liver function tests without maternal and fetal toxicity (17). The risk of stillbirth increases after 36 weeks gestation, so delivery is recommended at 36-38 weeks (18).

ACUTE FATTY LIVER OF PREGNANCY

Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) is a rare but the most feared of the pregnancy specific liver disease, potentially fatal, complicating a normal pregnancy in the last 8-9 weeks of gestation.

AFLP is rare (1 : 13.000 deliveries) and has a worldwide distribution, affecting pregnant women mostly in the third trimester (19); the frequency is higher in primiparous women and its consequences in pregnancy are terrible with very high maternal and fetal mortality (19,20).

The etiology of AFLP is not known, although identified risk factors include older maternal age, primiparity, male fetus, multiple pregnancies, and pre-eclampsia (12,21). A genetic component has also been suggested, several studies showing a link between AFLP, HELLP syndrome and inherited defects of fatty acid oxidation with a Glu474Gln mutation in the long-chain 3-hydroxy-acyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) (22,23,24).

AFLP presents with sudden of nausea, vomiting and abdominal pain which is then followed in one to two weeks by jaundice. Physical findings are minimal except for advanced stages, which may show ascites and asterixis.

Laboratory tests show leukocytosis, thrombocytopenia, hypoglycemia, hyperbilirubinemia, hyperammonemia, increased alkaline phosphatase, alt and uric acid levels. Renal function is often impaired. Ultrasound, ct and mri scans may show a fatty liver.

Liver biopsy - once considered gold standard for diagnosis - is not often justifiable as microvesicular fatty infiltration of hepatocytes has been described not only in AFLP but also in HELLP syndrome and pre-eclampsia (25).

Complications include renal failure, coagulopathy, hypoglycemia, cerebral edema, infections, pancreatitis, and gastrointestinal bleeding (12,21).

Prompt delivery is recommended to improve maternal and fetal survival, cesarean section being the quickest and most effective solution (12). Patients need intensive care with correction of renal dysfunction and coagulopathy, and aggressive treatment of complications (22,26). Maternal death, previously being as high as 80-90%, it is now below 10% (12,26).

HELLP SYNDROME (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets)

The acronym HELLP defines the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets; it was described by L. Weinstein (27), and it is probably a variant of toxemia of pregnancy associated with disseminated intravascular coagulation.

HELLP syndrome presents with severe right upper quadrant or epigastric pain associated with nausea and vomiting. Nearly one third of patients experiences headache, visual changes and mild hypertension. Psysical findings include right upper quadrant tenderness, hyperreflexia, and nondependent edema.

Thrombocytopenia (platelet count < 100,000/ml) is characteristic, and signs of hemolysis are seen on the blood film; bilirubin and aspartate aminotranspherase levels are moderately elevated, and renal function is often impaired. In advanced cases, the clotting tests show signs of disseminated intravascular coagulation.

HELLP syndrome can lead to many complications: placental abruption, acute renal failure, disseminated intravascular coagulation, pulmonary edema, hepatic rupture or hematoma (12,26). The specific management of uncomplicated HELLP is delivery by cesarean section if the baby is viable and the risks of prematurity are low (12,28). When HELLP develops earlier in pregnancy, some authors suggest administration of corticosteroids, low-dose aspirin, and plasma volume expanders with aim to gain gestational time (29). Maternal mortality is 1% or even less, but perinatal mortality is still 10-20% (28).

HYPEREMESIS GRAVIDARUM

The onset is with severe vomiting in the first trimester. Hyperemesis is more common in younger, obese multipare and with twins (12). There is a modest rise in the bilirubin, transaminase, and alkaline phosphatase levels. Hyperemesis settles with rehydration and electrolyte replacement; sometimes parenteral hydrocortisone is needed to solve the condition. Hyperemesis gravidarum can recur in subsequent pregnancies, although maternal and fetal outcomes are not influenced (26).

TOXEMIA OF PREGNANCY (PRE-ECLAMPSIA)

Toxemia of pregnancy or pre-eclampsia is a multisystemic disorder defined as the triad of hypertension, proteinuria and edema, occurring after 20 weeks gestation. Eclampsia by definition requires the occurrence of seizures.

Toxemia of pregnancy develops in 5% to 10% pregnancies, especially in younger primigravidas; it is characterised by defective placentation, activation of the coagulation system, and endothelial dysfunction.

The major symptom is epigastric or right upper quadrant pain; on examination, there is usually a normal-sized liver.

Abnormal liver function tests show usually a moderate elevation of serum ALT and bilirubin (4,30). In mild pre-eclampsia there may be no hepatic histological abnormalities, but in severe cases the characteristic hepatic lesions are fibrin deposition in the space of Disse with associated hemorrhages (31,32).

The brain, lungs and kidneys are the most vulnerable organs. Liver hematomas and liver rupture in pregnancy are associated with pre-eclampsia and eclampsia in many cases particularly is older pregnant women.

Early delivery is the key therapeutic measure (31).

LIVER DISORDERS PROBABLY RELATED TO PREGNANCY

GALLSTONES AND PREGNANCY

The incidence of gallstones is increased during pregnancy (33) as a result of impaired gallbladder contraction with secondary stasis of bile, increased secretion of biliary cholesterol and increased cholesterol synthesis. In most cases the gallstones are silent, although biliary colic may occur. Serial ultrasonographic studies have shown that during pregnancy biliary sludge develops in about one third of women and by the time of delivery about 10% of them have gallstones, but both spontaneously disappear in the first year after delivery in 87 and 30 per cent of cases, respectively (31,34).

Biliary pain usually responds to conservative medical management; an acute cholecystitis needs antibiotherapy. Biliary obstruction should be managed by endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy carries no extra risk in pregnancy (31).

BUDD-CHIARI SYNDROME

Budd-Chiari syndrome associated with pregnancy is much less common that with use of oral contraceptives (35). The predisposing factors for hepatic vein occlusion are thought to be the increased hypercoagulable state due to lower antithrombin III concentrations at the time of delivery (35).

Clinical symptoms of Budd-Chiari syndrome frequently begin immediately postpartum rather than during the pregnancy itself; usually there are right upper quadrant pain, tender hepatomegaly and the sudden appearance of ascites.

Maternal mortality is high, but the fetus is unaffected. Anticoagulation therapy is usually unhelpful, but early short-term thrombolytic therapy delivered through the hepatic artery followed by long-term anticoagulation may help and improve maternal survival (31, 35).

PREGNANCY IN PRE-EXISTING LIVER DISEASE

CHRONIC PERSISTENT AND CHRONIC ACTIVE HEPATITIS

Women with well-controlled and normal liver function in chronic persistent hepatitis from any cause tolerate pregnancy without adverse maternal or fetal outcomes; by contrast, those with chronic active hepatitis may have liver deterioration during pregnancy. Immunoprophylaxis at birth must be given to the fetus of a mother who has chronic hepatitis of viral etiology (31,32). Women with well-controlled autoimmune hepatitis receiving immunosuppressive therapy have successful pregnancies (36).

CIRRHOSIS

Pregnancy is rare in women with cirrhosis as this condition is associated with amenorrhea; however, women with cirrhosis can become pregnant and their liver tests may deteriorate (37). During pregnancy, development of ascites, hepatic encephalopathy and gastrointestinal bleeding are common, and maternal mortality is high due to variceal bleeding (38). Variceal bleeding can be treated as in the non-pregnant patient (sclerotherapy, banding, transjugular intrahepatic portal-systemic shunt, surgical portal-systemic shunt) except that vasoactive drugs should not be used as they may cause ischemia of the placenta (31,39). Prophylactic treatment with ß-blockers or banding may be indicated if the esophageal varices are large although there are no clear data to indicate that bleeding and mortality will be reduced during pregnancy.

PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS AND PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS

Primary biliary cirrhosis may be aggravated during pregnancy due to cholestatic effect of sexual steroids, although a quasi-normalization of liver function tests has been reported in pregnant women with this condition treated with ursodeoxycholic acid (40). There are few reports of pregnancy in women affected by primary sclerosing cholangitis; in some cases the symptoms may be exacerbated, without significant deterioration of liver function tests (41).

DUBIN-JOHNSON SYNDROME

There is an exacerbation of Dubin-Johnson syndrome during pregnancy related to the cholestatic effects of estrogens. The conjugated bilirubinemia increases during the third trimester and affected women may be deeply jaundiced; plasma bilirubin concentrations return to prepregnancy levels after delivery. No specific treatment is required (31,32).

WILSONS'S DISEASE

Some women with Wilson's disease have liver cirrhosis and consequently they have increased maternal and fetal morbidity and mortality (32). Copper and ceruloplasmin concentrations in sera significantly increased by the third trimester of pregnancy (42). Treatment with D-penicillamine or trientine or zinc must be continued during pregnancy (42, 43).

LIVER TUMORS IN PREGNANCY

The liver is an estrogen-responsive organ, the estrogens being implicated in the development of several hepatic neoplastic processes like focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenomas (44,45). Hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma have also been reported in pregnancy. Both focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenomas are linked causally to estrogens and use of oral contraceptives (44) and both conditions have been reported in pregnancy. Because adenomas may increase in size during pregnancy, surgical excision should be considered prophylactically for tumors larger than 5 cm in those women who desire to bear children (45,46).

LIVER DISEASE NOT SPECIFIC TO PREGNANCY

ACUTE VIRAL HEPATITIS

Acute viral hepatitis is the most common cause of jaundice during pregnancy (47) and the clinical manifestations, complications and outcomes are the same as in non-pregnant women.

Hepatitis A is as common and as severe in pregnancy as in non-pregnant women, and the risk to the fetus is if the mother is viremic at the time of delivery, situation in which infants should receive immune serum globulin and hepatitis A vaccine immediately after delivery (48).

Hepatitis B. Vertical transmission of hepatitis B virus to infants occurs in over half of cases and the risk is even greater if the acute hepatitis occurs in the third trimester of pregnancy. If the mother is a chronic hepatitis B carrier, the risk of neonatal transmission is about 5 per cent (31). Children born to HbsAg-positive mothers should receive hepatitis B immunoglobulin at birth and followed by hepatitis B vaccine at 7 days and 1 and 6 months later (49).

Hepatitis C. Transmission of hepatitis C virus from mother to baby occurs infrequently, and there is no known prophylaxis against this vertical transmission (32).

Hepatitis E is more frequent in pregnancy, affecting up to 25 per cent of pregnant women in India and Middle East (48) and it is associated with high mortality. Although vertical transmission from acutely infected mothers to infants has not yet been recognized, infants exposed to hepatitis E may receive immune serum globulin immediately after delivery (31).

CONCLUSIONS

Liver dysfunction is seen in at least 3% of pregnancies. Boundaries and evolution between pregnancy specific liver conditions are sometimes blurred, and mechanisms are poorly defined. However, with early diagnosis and appropriate management, maternal and fetal loss can be minimised.

REFERENCES

1. Davidson KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22: 104-111.
2. Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy. Clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 107-113.
3. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890-895.
4. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunctions in pregnancy in Sountwest Wales. *Gut* 2002; 51: 876-880.
5. Abedin P, Weaver JB, Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy; prevalence and ethnic distribution. *Ethn Health* 1999; 4: 35-37.
6. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A et al. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100: 167-170.
7. Palmer DG, Eads J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical review. *J Perinat Neonatal Nurs* 2000; 14: 39-51.
8. Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 1-14.
9. Mullenbach R, Bennett A, Tetlow N et al. ATP8B1 mutation in British cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2005; 54: 829-834.
10. Savander M, Ropponen A, Avela K et al. Genetic evidence of heterogeneity in intraheptic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2003; 52: 1025-1029.
11. Davies MH, Ngong JM, Yucesoy M et al. The adverse influence of pregnancy upon sulphation: a clue to the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy? *J Hepatol* 1994; 21: 1127-1134.
12. JGC Kingham. Liver disease in pregnancy. *Clin Med* 2006; 6: 34-40.
13. Benifla JL, Dumont M, Levardon M et al. Effets de la progesterone naturell micronisee sur la foie au cours du troisieme trimestre de la grossesse. *Contrcept Fertil Sex* 1997; 25: 165.
14. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 211-216.

15. Warwick K. Obstetric cholestasis. Diagnosis and treatment for cholestasis in pregnancy. *Midwives* 1996 ; 109 : 37-38.
16. Williamson C, Hems LM, Goulis DG et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *Br J Obstet Gynaecol* 2004 ; 111 : 676-681.
17. Mazzella G, Nicola R, Francesco A et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy : effects on primary bile acids in babies and mother. *Hepatol* 2001 ; 33 : 504-508.
18. Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *Semin Dermatol* 1995 ; 14 : 302-312.
19. Virgil-De Gracia P, Lavergne JA. Acute fatty liver pregnancy. *Int J Gynacol Obstet* 2001 ; 72 : 193-195.
20. Pereira SP, O'Donohue J, Wendon J, Williams R. Maternal and perinatal outcome in severe pregnancy-related liver disease. *Hepatol* 1997 ; 26 : 1258-1262.
21. Matern D, Hart P, Murtha AP et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2001 ; 138 : 585-588.
22. Ibdah JA, Yang Z, Bennett MJ. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. Review. *Mol Genet Metab* 2000 ; 71 : 182-189.
23. Yang Z, Yamada J, Zhao Y, Strauss AW, Ibdah JA. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *JAMA* 2002 ; 288 : 2163-2166.
24. Maitra A, Domiati-Saad R, Yost N et al. Absence of the G1528C (E474Q) mutation in the alphasubunit of the mitochondrial trifunctional protein in women with acute fatty liver of pregnancy. Review. *Pediatr Res* 2002 ; 51 : b658-661.
25. Ch'ng CL, Morgan M, Kinghsm JG. Obstetric cholestasis in South Wales. *Gut* 2002 ; 50 (Suppl II) : A114.
26. Birmaljit SS, Sanyal AJ. Pregnancy and liver disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2003 ; 32 : 407-436.
27. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count : a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982 ; 142 : 159-167.
28. Magann EF, Martin JN. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. Review. *Clinc Obstet Gynecol* 1999 ; 42 : 532-550.
29. Clenney-TL, Viera AJ. Corticosteroids for HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome. Review. *BMJ* 2004 ; 329 : 270-272.
30. Mattar F, Sibai BM. Pre-eclampsia. Clinical characteristics and pathogenesis. *Clin Liver Dis* 1999 ; 3 : 15-30.
31. Burroughs AK. Liver disease and pregnancy. In : Bircher J, Benhamou JP, Mcluntyre N, Rizzetto M, Rodes J editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. 2nd ed. vol 2. Oxford : Oxford University Press, 1999, 1901-1913.
32. Van Dike RW. The liver in pregnancy. In : Zakim D, Boyer TD editors. *Hepatology*. 4th ed. vol. II. Philadelphia : WB Saunders, 2002, 1591-1616.
33. Everson GT. Pregnancy and gallstones. *Hepatol* 1993 ; 17 : 159.
34. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 301.
35. Fickert P, Ramschak, Kenner L et al. Acute Budd Chiari syndrome with fulminant hepatic failure in a pregnant woman with factor V Leiden mutation. *Gastroenterol* 1996 ; 111 : 510A.
36. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001 ; 48 : 97-102.
37. Cerqui AJ, Haran M, Brodribb R. Implications of liver cirrhosis in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1998 ; 38 : 93.
38. Aggarval N, Sawnhey H, Suril V et al. Pregnancy and cirrhosis of the liver. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 39 ; 503 : 1999.
39. Starkel P, Horsmans Y, Geubel A. Endoscopic band ligation : a safe technique to control bleeding esophageal varices in pregnancy. *Gastrointest Endosc* 1998 ; 48 : 212.
40. Chazouilleres O, Poupon R, Bonnand AM, Poupon RE. Pregnancy and ursodeoxycholic acid (UDCA) treatment induce remission of primary biliary cirrhosis (PBC). *Hepatol* 1998 ; 28 : 545A.

41. Janczewska I, Olsson R, Hulterantz R, Broome U. Pregnancy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver* 1996 ; 16 : 326-330.
42. Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatol* 2000 ; 31 : 531.
43. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII : treatment during pregnancy. *Hepatol* 2000 ; 31 : 364.
44. Weiman A, Mossinger M, Fronhoff K et al. Pregnancy in women with observed focal nodular hyperplasia of the liver. *Lancet* 1998 ; 351 : 1251.
45. Terkivatan T, De Wilt JHW, De Man RA et al. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *Liver* 2000 ; 20 : 186.
46. Athanassion AM, Craigo SD. Liver masses in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998 ; 22 : 166.
47. Michielsen PP, Van Damme P. Viral hepatitis and pregnancy. *Acta Gastroenterol Belg* 1999 ; 62 : 21.
48. Dinsonmoor MJ. Hepatitis in the obstetric patient. *Infect Dis Clin North Am* 1997 ; 11 : 78.
49. *** ACOG Committee Opinion. Committee on Obstetrics : Maternal and Fetal Medicine. Guidelines for hepatitis B virus screening and vaccination during pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1993 ; 40 : 172.

NOUTĂŢI

INHIBITORI AI ACIDITĂŢII GASTRICE ŞI RISCUL DE APARIŢIE A GASTROENTERITEI ACUTE ŞI A PNEUMONIEI COMUNITARE LA COPIL

Inhibitorii de pompă protonică şi antagoniştii receptorilor H2 sunt principalele medicamente utilizate în practica pediatrică în tratamentul refluxului gastro-esofagian. Din ce în ce mai multe studii au demonstrat însă că terapia îndelungată cu inhibitori ai acidităţii gastrice poate determina apariţia de gastroenterite infecţioase severe precum şi creşterea riscului de apariţie a pneumoniei comunitare.Un studiu prospectiv, multicentric, a studiat relaţia dintre terapia de lungă durată cu inhibitori ai secreţiei gastrice şi riscul de apariţie a acestor afecţiuni. În studiu au fost inclusi pacienţi cu vârsta cuprinsă între 4 şi 36 de luni care prezentau simptome caracteristice refluxului gastro-esofagian.Au fost excluşi pacienţii cu afecţiuni predispozante la infecţii. După ce s-a confirmat refluxul gastro-esofagian pacienţii au primit tratament cu inhibitori ai secreţiei gastrice după cum urmează : 50 de pacienţi au primit ranitidină 10mg/kg/zi timp de 2 luni, iar alţi 50 au primit tratament cu omeprazol 1mg/kg/zi timp de 2 luni. Toţi pacienţii au fost urmăriţi timp de 4 luni. La sfârşitul celor 4 luni de urmărire, rata de apariţie a gastroenteritei acute şi a pneumoniei comunitare a fost semnificativ mai mare la pacienţii trataţi cu inhibitori ai secreţiei gastrice decât la lotul de control alcătuit din subiecţi sănătoşi. S-a observat o creştere a incidenţei gastroenteritei acute şi a pneumoniei comunitare la pacienţii care au primit tratament cu inhibitori ai secreţiei gastrice comparativ cu perioada anterioară înrolării în studiu. Nu s-au semnalat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte riscul de apariţie al pneumoniei şi gastroenteritei acute între subgrupurile de pacienţi ce au primit ranitidină şi cei care au primit omeprazol. În lotul de control incidenţa gastroenteritei acute şi a pneumoniei au rămas constante atât. Rezultatele acestui studiu pot fi explicate prin mai multe mecanisme printre care efectul inhibitor direct al funcţiei leucocitare de către inhibitorii secreţiei gastrice precum şi modificările calitative şi cantitative ale microflorei gastro-intestinale. Sunt necesare studii suplimentare care să elucideze mecanismele prin care creşte riscul infecţios la pacienţii trataţi mult timp cu inhibitori ai secreţiei gastrice precum şi măsurile profilactice care se impun pentru prevenirea creşterii acestuia (Canani RB, Cirillo P, Roggero P et al. Therapy With Gastric Acidity Inhibitors Increases the Risk of Acute Gastroenteritis and Community-Acquired Pneumonia in Children. *Pediatrics* 2006 ; 117 (5) : e817-e820).

Anca Avîrvarei

CHIRURGIA LAPAROSCOPICA A FICATULUI
CONSIDERAŢII ASUPRA 92 CAZURI

E. Târcoveanu, Şt. Georgescu, Cr. Lupaşcu, C. Bradea, Felicia Crumpei, R. Moldovanu, A. Vasilescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Chirurgie
Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi
Centrul de Cercetare în Chirurgie Generală Clasică şi Laparoscopică

LAPAROSCOPIC SURGERY OF THE LIVER. DISSCUSSIONS ON 92 CASES (Abstract): We analyze the experience in laparoscopic hepatic surgery of the Research Center of Laparoscopic and Open Surgery from Iaşi between 1993 - 2006. This study includes 92 patients (0.9% from 10,367 laparoscopic operations) with liver pathology considered for laparoscopic treatment. We performed 42 Lin procedures (wide fenestration technique) for serous hepatic cysts, 32 cystectomies for hepatic hydatid disease, 10 non-anatomical hepatic resections (for 2 adenomas, 4 haemangiomas, 4 metastasis) and 8 steam water thermonecrosis (for multiple hepatic metastasis). Conversion to open surgery rate was 8.7% (hepatic hydatid cysts – 6 cases, serous hepatic cyst – 1 case with associated acute cholecystitis, thermonecrosis – 1 case). We had no postoperative mortality and morbidity rate was 6.5%. The follow-up was available in all patients for a mean time of 12 months, by abdominal ultrasound exam and/or computed tomography. No evidence of disease recurence was registered. We are at the beginning of the laparoscopic hepatic surgery and these results need to be confirmed. For the hepatic serous cysts the laparoscopic fenestration is the best treatment, but for the hepatic hydatid cyst, the laparoscopic approach is indicated only in selected cases: univesicular hydatid cyst, non-complicated, localised into the „laparoscopic" segments of the liver. Albendazole treatment is also necessary in these cases. For all types of benign liver tumours, the best indication remains small, superficial lesions, located in the anterior or the lateral segments of the liver. When performed by expert liver and laparoscopic surgeons using an adequate surgical technique, the laparoscopic approach is safe for performing minor liver resection for malignant tumours and is accompanied by the usual postoperative benefits of laparoscopic surgery. **Key words**: LAPAROSCOPY, HEPATECTOMY, LIVER RESECTION, LIVER CYST, HEPATIC HYDATID CYST

Deşi colecistectomia laparoscopică a deschis larg porţile chirurgiei minim invazive în chirurgia generală, abordul laparoscopic al ficatului s-a dezvoltat mai târziu, limitându-se iniţial la biopsii hepatice şi fenestrarea chisturilor seroase, ulterior la tratamentul laparoscopic al chistului hidatic şi mult mai târziu hepatectomii atipice sau reglate pentru leziuni solide benigne şi apoi maligne localizate în segmentele hepatice anterioare.

Abordul laparoscopic al leziunilor hepatice presupune o selecţie riguroasă a pacienţilor, respectarea regulilor chirurgiei hepatice deschise şi, mai ales, o dotare adecvată (1). Şi în clinica noastră abordul laparoscopic al ficatului şi pancreasului s-a realizat relativ tardiv faţă de debutul chirurgiei laparoscopice (2).

Această lucrare analizează experienţa Centrului de Cercetare în Chirurgia Generală Clasică şi Laparoscopică, Clinica I Chirurgie Iaşi, în perioada 31 martie 1993 - 31 martie 2006 privind intervenţiile hepatice laparoscopice.

MATERIAL ŞI METODĂ

În Clinica I Chirurgie în perioada 1993 - 2006 au fost operaţi laparoscopic 10.367 bonavi, din care 92 pacienţi (0,9%) cu afecţiuni chirurgicale hepatice (s-au exclus 180 de biopsii hepatice laparoscopice). Intervenţiile efectuate au fost: 42 fenestrări pentru chisturi seroase hepatice, 32 chistectomii pentru chisturi hidatice, 10 hepatectomii atipice şi 8 termonecroze cu vapori de apă sub presiune, pentru metastaze hepatice multiple.

Toţi bolnavii cu chisturi seroase hepatice diagnosticaţi preoperator au fost selectaţi pentru abordul laparoscopic. Am indicat abordul laparoscopic la bolnavii cu chisturi hidatice hepatice univeziculare, necomplicate, situate de obicei, în segmentele anterioare II-VI. Pentru tumorile solide, am respectat criteriile de selecţie recomandate de I. Popescu (1): tumori sub 10 cm localizate în segmentele uşor abordabile laparoscopic. Nu am folosit abordul laparoscopic la bolnavi cu antecedente chirurgicale supramezocolice, ciroză hepatică Child C, insuficienţă respiratorie. Toţi pacienţii au fost evaluaţi preoperator biologic pentru a putea fi încadraţi în clasa Child şi Okuda, ecografic şi prin computer tomografie (CT) după caz.

Din punct de vedere tehnic, a fost necesară achiziţionarea, pe lângă trusa de laparoscopie standard, a unui echipament adiţional - disector cu ultrasunete echipat cu piesă de mână pentru abord laparoscopic, bisturiu cu Argon cu piesă laparoscopică pentru hemostază, sistem LigaSure® cu pense laparoscopice, staplere vasculare laparoscopice, sondă pentru ecografie pe cale laparoscopică cu transductori de 10 mm, echipament cumpărat şi cu ajutorul Universităţii de Medicină Iaşi, căreia îi mulţumim pe această cale. Este nevoie şi de un aparat de anestezie performant, dotat cu pulsoximetru şi capnometru.

Poziţia pacientului a fost, iniţial, poziţia franceză, cu chirurgul plasat între picioarele bolnavului şi cu ajutoarele de o parte şi de alta a sa, apoi poziţia americană, cu chirurgul aşezat la stânga bolnavului. Am apelat aproape sistematic la plasarea unei sonde nazogastrice.

Presiunea abdominală a dioxidului de carbon a fost monitorizată continuu şi menţinută la 12 mmHg. Nu am folosit sistemul de laparo-lift.

Pentru explorarea laparoscopică şi pentru biopsie am folosit trei trocare, unul optic de 10 mm introdus supraombilical şi două trocare de 5 mm poziţionate lateral, pe linia medioclaviculară sau axilară anterioară în funcţie de mărimea ficatului. Folosim telescop de 0° sau de 30° când este nevoie pentru explorarea domului hepatic. După explorare, putem practica biopsie hepatică laparoscopică, care este ţintită pe leziune şi permite un control adecvat al hemostazei. Preferăm biopsia chirurgicală, care prelevă material suficient necesar examenului histopatologic extemporaneu şi pe cupe seriate. Hemostaza o realizăm cu Argon.

Dacă după explorare se continuă cu un gest de rezecţie, se introduc trocare adiţionale de 10 sau 12 mm pentru instrumentele de disecţie (disector cu ultrasunete) sau pentru pensă EndoGIA şi LigaSure® (1,2,3).

Pentru chisturile seroase hepatice, trocarele au fost poziţionate în funcţie de localizarea tumorii. Chistul a fost deschis cu croşetul coagulator, a fost aspirat conţinutul lichidian şi a fost excizată componenta extrahepatică a chistului. S-a realizat întotdeauna o hemostază atentă a marginilor de rezecţie prin coagulare cu spray sau cu argon. A fost explorată cavitatea chistului, de obicei unilocular. La 4 cazuri am practicat coagularea cu argon a epiteliului superficial al peretelui chistului pentru a preveni recidiva. Drenajul a fost instituit selectiv pentru 24 de ore.

Pentru chistul hidatic hepatic, tratamentul laparoscopic a constat în inactivarea parazitului cu ser clorurat hiperton, evacuarea conţinutului hidatic (de obicei chist univezicular) prin aspirare atentă pe canulă de 10 mm ventuzată pe perichist, cu un al doilea aspirator de 5 mm plasat în vecinătatea primului şi perichistectomie cât mai întinsă cu LigaSure. Pentru a preveni însămânţarea cavităţii peritoneale bolnavul este poziţionat în poziţie uşor Trendelenburg, iar regiunea este inundată cu ser clorurat hiperton. Abordul laparoscopic reduce la minim riscurile de însămânţare hidatică peritoneală sau parietală. Atât perichistul, cât şi proligera intactă, dacă nu este fragmentată şi aspirată pe canula aspiratorului puternic de 10 mm, le-am extras în endobag. Un alt avantaj al abordului laparoscopic îl constituie posibilitatea explorarii atente şi a imaginii mărite şi sutura la vedere a fistulelor biliare. Am practicat într-un caz o colecistectomie laparoscopică pentru colecistită acută parahidatică. Într-un caz am practicat perichistectomie totală pentru un chist hidatic de lob stâng dezvoltat pe faţa inferioară a ficatului. Nu am practicat chistectomii ideale.

Leziunile tumorale benigne (hemangioame, adenom) şi maligne (metastaze), situate în segmentele laparoscopice (II-VI), în apropierea marginii anterioare, au fost rezecate atipic cu ajutorul pensei LigaSure. În situaţia în care parenchimul era destul de gros am folosit disectorul cu ultrasunete, cliparea structurilor bilio-vasculare cu secţiunea între clipuri sau pensa LigaSure. Pentru leziunile maligne am păstrat o margine de siguranţă de 1,5 cm. Hemostaza pe suprafaţa hepatică rezecată a fost completată prin coagulare cu Argon sau aplicarea unei folii de TachoComb.

Pentru termonecroză am folosit ace speciale cu sistem de răcire cu jet de dioxid de carbon, introduse prin trocare de 5 mm de unică folosinţă, sub control laparoscopic, practicând 1-5 puncţii şi injectând între 5-30 ml apă în funcţie de mărimea tumorii, cu o margine de siguranţă de termonecroză de 0,5 cm. Am folosit termonecroza pentru a realiza hemostaza pe tranşa de secţiune înainte de rezecţia atipică hepatică în 2 cazuri, metodă pe care o considerăm simplă şi originală. În chirurgia laparoscopică a ficatului nu am folosit manevra Pringle, care se poate realiza cu ajutorul unui laţ strâns pe turniquet şi nu am practicat hepatectomii reglate.

REZULTATE

Lotul de bolnavi cu chisturi seroase hepatice cuprinde 42 de bolnavi, 36 femei şi 6 bărbaţi, cu o vârstă medie de 56,4 ani (29-79 ani). Am remarcat o prevalenţa feminină evidentă (6/1). Diagnosticul de trimitere în spital a fost de chist hidatic hepatic (18 cazuri), chist seros hepatic (8 cazuri), litiază biliară (15 cazuri), tumoră retroperitoneală (1 caz).

Simptomatologia a constat, în majoritatea cazurilor, în dureri abdominale, sub formă de jenă în hipocondrul drept şi tulburări dispeptice, rareori tumoră palpabilă (2 cazuri). Uneori, simptomatologia putea fi determinată de afecţiuni coexistente (litiază veziculară - 15 cazuri, hernie ombilicală - 1 caz, eventraţie - 1 caz, chist de ovar - 1 caz). Vechimea simptomelor a variat între o lună şi 9 ani, cu o medie de 21,7 luni.

Examenul clinic a depistat tumoră abdominală în hipocondrul drept în două cazuri şi hepatomegalie într-un caz.

Diagnosticul preoperator, bazat în special pe criterii ecografice (fig. 1) a fost de chist seros hepatic doar în 32 cazuri, în rest diagnosticul a fost de chist hidatic hepatic univezicular (9 cazuri) hemagiom (1 caz)

Opt bolnavi internaţi, cu diagnostic ecografic preoperator de chist hepatic seros, asimptomatici nu au fost operaţi. Abordul laparoscopic s-a efectuat în 42 de cazuri, din care într-un caz a fost necesară conversia la abord clasic datorită dificultăţilor intervenite în practicarea colecistectomiei laparoscopice concomitente pentru colecistită acută litiazică. Localizarea chisturilor a fost în 20 cazuri în lobul stâng, iar în 22 cazuri în cel drept. În 8 cazuri chistul a fost dublu. Diametrul chisturilor a fost între 17 şi 157 mm, mai mare la femeile peste 50 ani.

Intervenţia a constat în puncţie, evacuare şi fenestrare laparoscopică (fig. 2); s-au asociat 15 colecistectomii laparoscopice, cura chirurgicală a unei eventraţii subombilicale şi a unei hernii ombilicale, ablaţia unui chist de ovar. Rezultatul anatomo-patologic a arătat în toate cazurile operate un perete scleros, care include duete biliare, tapetat la interior cu epiteliu cubic simplu unistratificat, aspect care confirmă diagnosticul de chist seros.

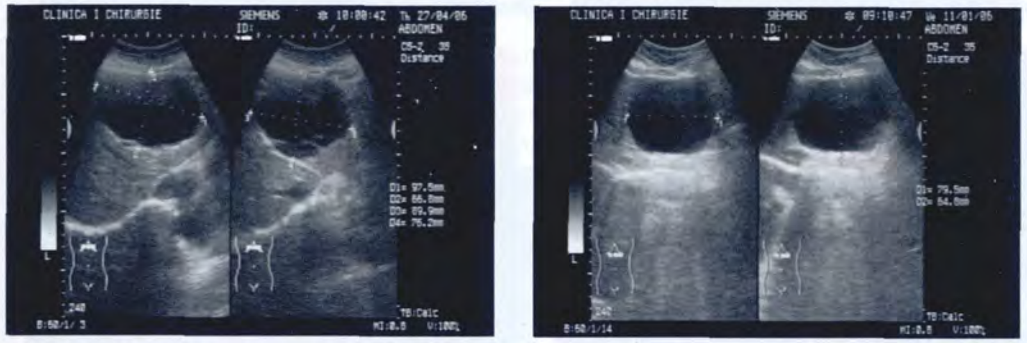


Fig. 1. Chist seros hepatic - aspect ecografic. A. formaţiune lichidiană transonică, de 97x67 mm, cu mici septuri în interior - segment **III**; B. formaţiune lichidiană omogenă, transonică de 79x64 mm - segment II

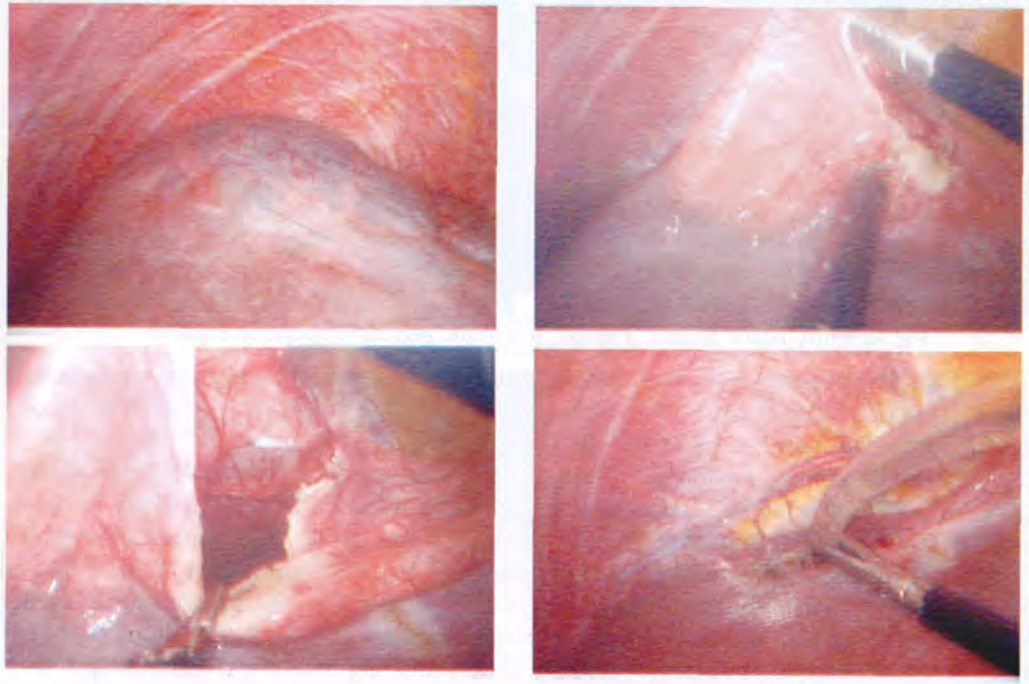


Fig. 2. Chist seros hepatic procedeul Lin laparoscopic

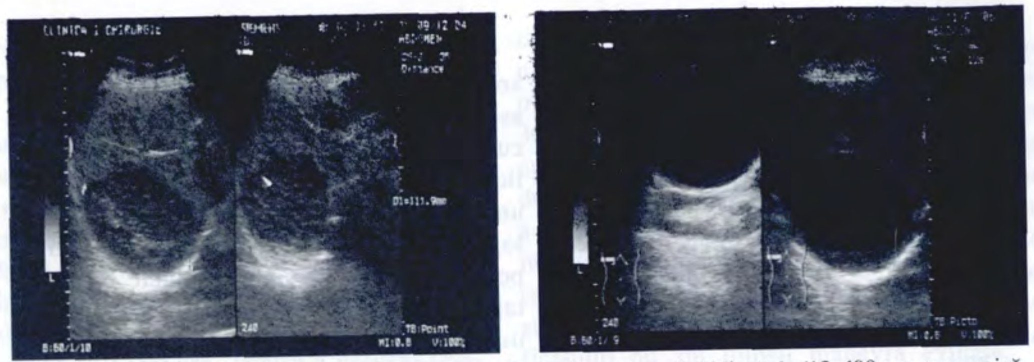

CLINICA I CHIRURGIE
SIEMENS
TB:Point

Fig. 3. Chist hidatic hepatic (CHH) - aspect ecografic. A. formaţiune lichidiană de 112x100 mm transonică, în segmentul VII, cu perete subţire şi multiple vezicule fiice în interior ; B. CHH univezicular, segment VII

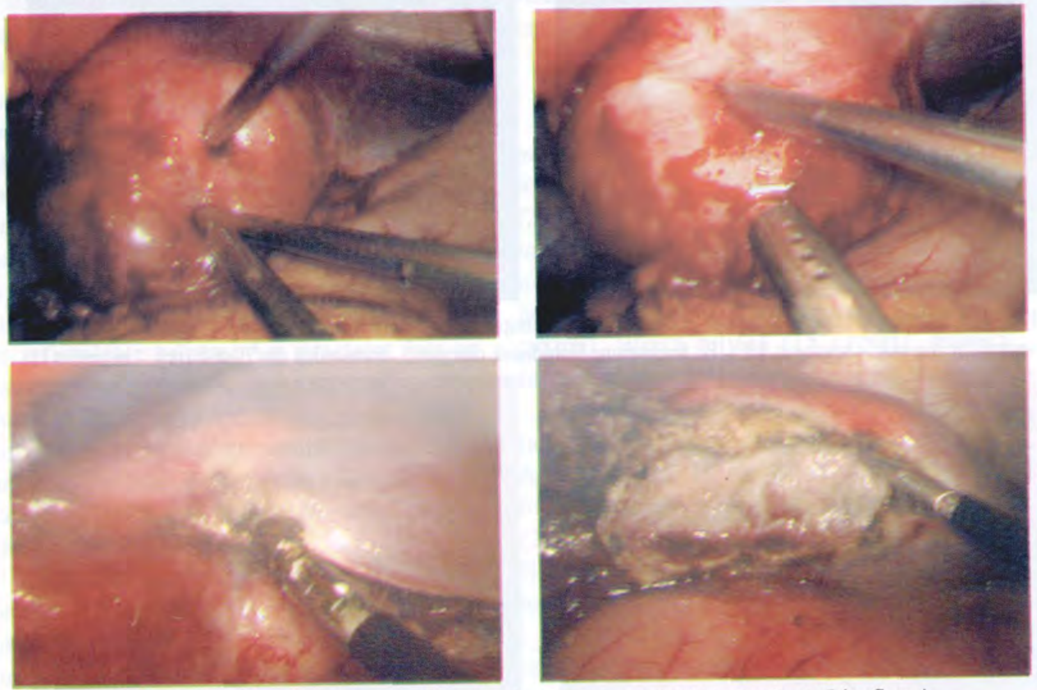


Fig. 4. Chist hidatic hepatic. Puncţie, inactivare, perichistectomie cu LigaSure*

Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă în toate cazurile. Spitalizarea postoperatorie după abordul laparoscopic a fost de 3 zile. Controlul postoperator clinic şi ecografic efectuat între 6 luni şi 5 ani a arătat o evoluţie bună şi nu a evidenţiat recidive.

Au fost abordaţi laparoscopic 32 de bolnavi cu chist hidatic hepatic (CHH) : 20 de femei şi 12 bărbaţi cu vârsta medie de 49,6 ani (14-75 ani), reprezentând 12,56% din bolnavii cu CHH operaţi în perioada de studiu. Diagnosticul a fost precizat ecografic (fig. 3).

Durata medie a intervenţiei chirurgicale a fost de 70 min (55-90 min). Rata de conversie a fost de 18,7% ; cauzele conversiei au fost absenţa exteriorizării CHH (2 cazuri), hemoragia (2 cazuri), suspiciunea unui hepatom (1 caz), fistulă biliară (1 caz). Inactivarea chistului s-a făcut cu soluţie sa-

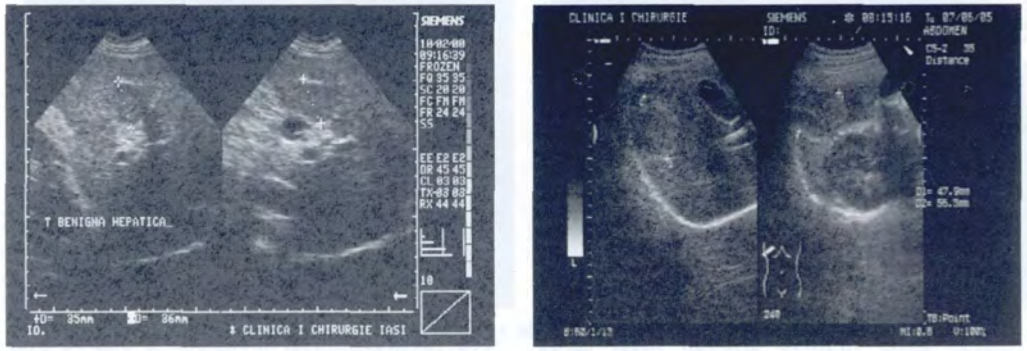

SIEMENS
FROZEN
T BENIGNA HEPATICA
CLINICA I CHIRURGIE IASI
CLINICA I CHIRURGIE
SIEMENS
ABDOMEN
TB:Point

Fig. 5. Tumori solide hepatice - aspecte ecografice. A. Adenom hepatic - formaţiune solidă, hipoecogenă, bine delimitată, omogenă, localizată la nivelul segmentului IV hepatic, de 35x36 mm ; B. hemangiom - formaţiune hiperecogenă, bine delimitată, vag neomogenă, fără semnal Doppler în interior, de 48x56 mm - segment VI

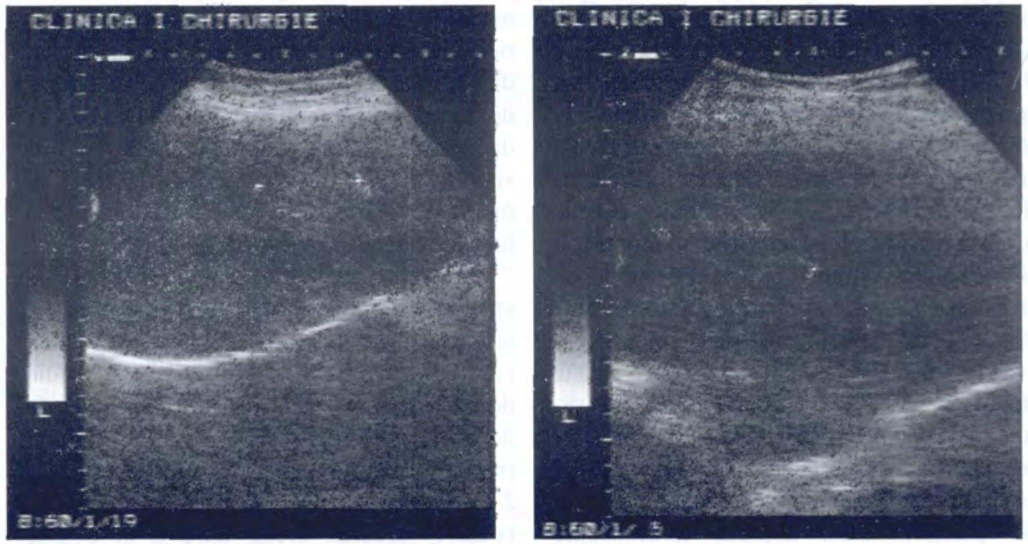

CLINICA I CHIRURGIE
B:60/1/19
CLINICA I CHIRURGIE
B:60/1/ 5

Fig. 6. Metastaze hepatice segment IV A. aspect preoperator (formaţiune hipoecogenă cu vag halou periferic) ; B. după termonecroză (aspect intens hiperecogen)

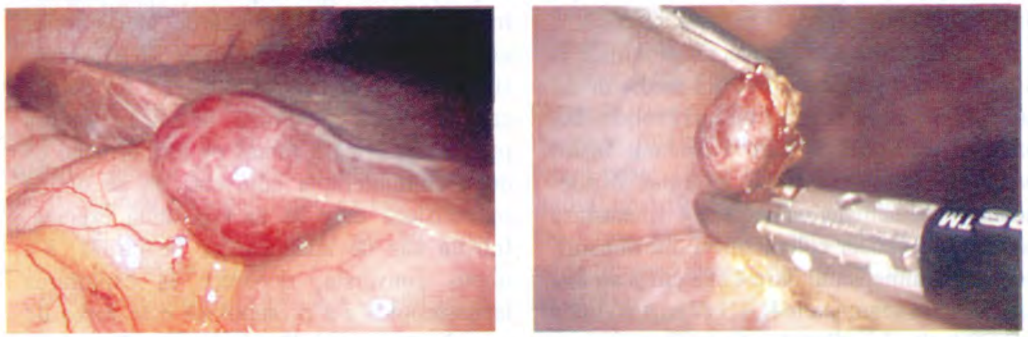


Fig. 7. Hemangiom hepatic. Rezecţie laparoscopică cu LigaSure*

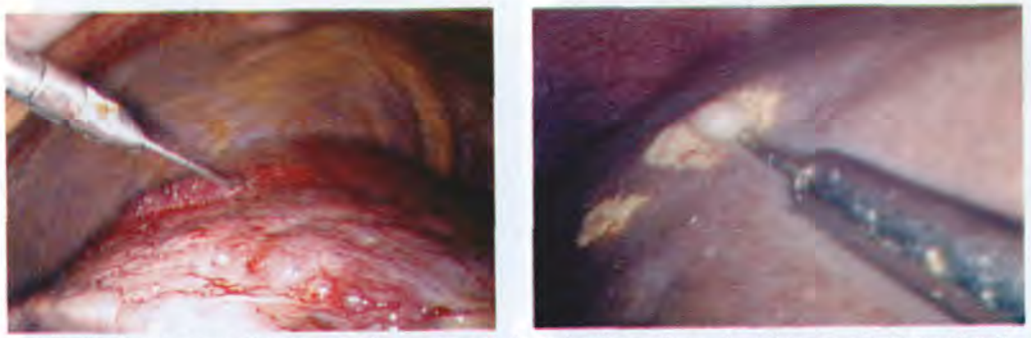


Fig. 8. Termonecroză laparoscopică cu vapori de apă sub presiune. A. Adenocarcinom pe ciroză hepatică ; B. Metastază hepatică

lină hipertonă. După inactivare conţinutul chistului a fost aspirat cu ajutorul unei canule de 10 mm montată la un aspirator puternic. Perichistectomia, de obicei parţială, cât mai largă, s-a efectuat cu LigaSure (fig. 4). În 24 de cazuri chisturile au fost univeziculare, iar în 8, multiveziculare necomplicate. În 3 cazuri am identificat fistulă biliară în care am aplicat clipuri în 2 cazuri şi fir de sutură într-un caz. Toate cazurile au fost drenate. În 4 cazuri am înregistrat postoperator scurgeri biliare pe tubul de dren care au diminuat după sfincterotomia endoscopică. Spitalizarea postoperatorie a fost de 6 zile (4-17 zile) în cazurile tratate laparoscopic, în comparaţie cu 13,3 zile (8-20 zile), pentru cazurile în care a fost necesară conversia. 2 pacienţi au prezentat localizări duble hepatice şi pulmonare, la care s-a practicat întâi abordul toracoscopic pentru chistul hidatic pulmonar, 1 caz în aceeaşi şedinţă operatorie şi un caz în şedinţe separate.

Am realizat şi 10 hepatectomii atipice la 6 bărbaţi şi 4 femei cu o vârstă medie de 58 ani (43-71 ani) pentru tumori solide hepatice (fig.5, 6), la care examenul histopatologic pe cupe seriate a arătat 2 adenoame, 4 hemangioame şi 4 metastaze hepatice de cancer colorectal. Tumorile solide au avut dimensiuni între 4 şi 8 cm şi au fost localizate în segmentele II, III (7 cazuri) unde am folosit LigaSure* (fig. 7) şi segmentele IV, V (3 cazuri), unde am folosit disectorul cu ultrasunete şi clipajul pediculului vasculo-biliar pe tranşă. în cazul tumorilor benigne bolnavii erau simptomatici, iar în 2 cazuri de hemangioame, diagnosticul preoperator a fost de metastază de cancer bronhopulmonar şi de la un cancer de sân. Evoluţia poastoperatorie a fost simplă, spitalizarea postoperatorie fiind în medie de 5 zile. Controalele efectuate la 6 luni şi un an nu au evidenţiat recidive.

Am practicat termonecroză cu vapori de apă sub presiune, prin abord laparoscopic, la 8 pacienţi (5 bărbaţi şi 3 femei), cu vârste cuprinse între 55 şi 81 ani cu vârsta medie de 68,8, pentru metastaze multiple plecate de la neoplasm gastric - 2 cazuri, colon şi rect - 4 cazuri, adenocarcinom pe ciroză - 2 cazuri (fig. 8). De menţionat că toţi aceşti bolnavi vârstnici aveau între 3 şi 6 boli asociate cu scor OMS 3. Numărul metastazelor a fost între 1 şi 5, iar dimensiunile între 3 şi 8 cm. Localizările metastazelor erau în segmentele anterioare II-VI, accesibile abordului laparoscopic. La un bolnav care prezenta şi ciroză hepatică, tumora primară gastrică a rămas pe loc, urmând ca după chimioterapia adjuvantă să se obţină o remisiune care să facă posibilă exereza. Într-un caz de adenocancer pe ciroză, s-a impus conversia, deoarece la explorarea laparoscopică s-a presupus că este vorba de o tumoră rezecabilă, fapt neconfirmat de explorarea clasică şi ecografia intraoperatorie. În aceste tumori solide s-a introdus între 10 şi 37 ml apă, cu 80-100 de impulsuri. Evoluţia a fost simplă în toate cazurile, bolnavii suportând uşor abordul laparoscopic şi termonecroza. Un singur bolnav a prezentat o mică arsură în jurul trocarului operator. Bolnavii au fost urmăriţi între 1 lună şi 12 luni postoperator, clinic, ecografic şi CT, constatându-se o stagnare în evoluţie a tumorilor. La un singur bolnav s-a reintervenit laparoscopic după 2 luni pentru a completa termonecroza, bolnavul prezentând 5 metastaze colorectale din care 3 au continuat să evolueze. Supravieţuirea medie a acestor bolnavi până în prezent este de 8 luni.

DISCUŢII

Diagnosticul preoperator este esenţial în chirurgia laparoscopică hepatică. Diferenţierea între leziunile chistice hepatice benigne şi maligne prin tehnici imagistice şi markeri serologici este esenţială. În pofida progreselor imagistice şi în serologie, natura parazitară a chisturilor hepatice poate fi eronat diagnosticată. Astfel, un chist hidatic hepatic tânăr, univezicular, cu lichid intrachistic clar (tip I în clasificarea Gharbi) poate simula un simplu chist seros. Confuzia este, deasemenea, posibilă între chisturile congenitale şi cele neoplazice, expunând pacientul la recidivă tumorală şi reintervenţie (3). În cazul unui chist seros complicat cu hemoragie sau suprainfecţie, este dificil de diferenţiat radiologic un chist seros de un chist neoplazic. De exemplu, în situaţia în care lichidul intrachistic are aspect neobişnuit este necesară o inspecţie atentă a peretelui chistic. Aspectul neregulat sau vegetant al peretelui intern al chistului obligă chirurgul la biopsii multiple şi examen histopatologic extemporaneu pentru diagnostic diferenţial cu un chist hepatic neoplazic (4).

Boala polichistică hepatică şi chistul seros hepatic, deşi au un punct de plecare comun (malformaţie congenitală a căilor biliare intrahepatice) sunt două entităţi diferite din punct de vedere al etiologiei, prevalenţei, manifestărilor clinice şi a gravităţii evolutive (3). Chistul seros hepatic simplu este relativ rar datorită procentului redus de cazuri simptomatice ; mai frecvent, acesta este descoperit întâmplător la un examen ecografic abdominal de rutină.

Chistul seros hepatic a fost denumit de-a lungul timpului şi chist hepatic neparazitar, chist hepatic benign, chist hepatic congenital, chist hepatic unilocular, chist hepatic solitar (denumire improprie deoarece chisturile sunt deseori multiple). Prima descriere a unui chist hepatic aparţine lui Brodie, în 1846 ; Bristowe, în 1856, publică prima descriere a bolii polichistice hepatice asociată cu rinichi polichistic. Chisturile hepatice simple sunt formaţiuni chistice, care conţin un lichid seros şi nu au comunicare cu arborele biliar intrahepatic (3).

Incidenţa chisturilor seroase hepatice după explorările ecografice şi computer tomografice este descrisă între 0,3 - 1%. Numărul mai mare de cazuri descoperite la ora actuală se datorează progreselor realizate prin introducerea în practica curentă a ecografiei şi tomografiei computerizate, cum se constată şi în statistica noastră.

Chisturile seroase hepatice pot apare la orice vârstă, începând din copilărie până la vârstele înaintate, cu o incidenţă mai mare între decadele a 4-a şi a 6-a (3). Raportul femei/bărbaţi este de 9/1 pentru chisturile simple simptomatice, predominanţa la sexul feminin fiind netă.

Diametrul chisturilor este mai mare la pacienţii peste 50 de ani, chisturile voluminoase întâlnindu-se aproape exclusiv la femei peste 50 de ani (fapt evidenţiat şi de studiul nostru). Mai frecvent, chisturile sunt localizate în lobul hepatic drept, anterior sau inferior (aspect confirmat pe statistica noastră).

Macroscopic, chisturile apar ca formaţiuni sferice sau ovoidale, cu diametru variabil de la câţiva milimetri la peste 20 cm, care nu au comunicare cu arborele biliar intrahepatic. Chisturile de mici dimensiuni sunt înconjurate de parenchim hepatic normal, în timp ce chisturile voluminoase comprimă parenchimul din jur determinând atrofia acestuia. Suprafaţa chisturilor este netedă, uneori cu nuanţă albăstruie. Formaţiunile sunt uniloculare, nu prezintă septuri şi au conţinut seros, clar, cu densitatea cuprinsă între 1007 şi 1024. La adulţi, se pot evidenţia unul (chisturi unice, 50% cazuri) sau mai multe chisturi, mai rar constatându-se o polichistoză care se poate asocia cu boala polichistică renală (3).

Microscopic, peretele chisturilor este alcătuit din trei straturi distincte. La interior se găseşte un epiteliu unistratificat, cu celule columnare sau cuboidale, asemănător epiteliului care tapetează căile biliare ; mai rar, epiteliul poate fi secretor (mucus) sau ciliat. Stratul mijlociu este alcătuit din elementele vasculare, iar stratul exterior este format din colagen, fibre musculare, canalicule biliare şi hepatocite comprimate.

Evolutiv, chistul porneşte de la un defect congenital, un canal biliar aberant care pierde comunicarea cu arborele biliar şi se dilată progresiv ; în interior se acumulează un lichid seros cu o compoziţie apropiată de a secreţiei normale a epiteliului canalicular biliar (format din apă şi electroliţi, fără bilirubină şi acizi biliari) (3).

Chisturile hepatice seroase asimptomatice nu necesită tratament. Doar 10-16% din ele devin simptomatice, fiind dureroase sau complicându-se cu sângerare, suprainfecţie sau compresând structurile vecine (4).

Paraclinic, testele funcţionale hepatice au valori normale în majoritatea cazurilor. Dacă există suspiciunea unei hidatidoze se impune efectuarea imunfluorescenţei pentru chist hidatic. Ecografia, cea mai utilizată explorare, permite evidenţierea chisturilor simple ca arii total anecogene, rotunde sau ovalare, unice (50% cazuri) sau multiple, cu margini netede, bine delimitate, cu intense ecouri posterioare, cu suprafaţă netă de delimitare ţesut-fluid. Ecografia va exclude boala polichistică hepato-renală.

Tomografia computerizată arată prezenţa unor formaţiuni circulare sau ovalare, cu densitate asemănătoare apei, fără septuri sau alte formaţiuni în interior. Are acurateţe mai crescută decât a ecografiei în precizarea relaţiilor cu structurile de vecinătate. Scintigrafia hepatică decelează numai chisturile cu diametru peste 30 mm. Angiografic, chisturile apar ca zone avasculare care amprentează vasele intrahepatice, dacă sunt voluminoase.

Diagnosticul diferenţial este mai dificil pentru chistul hidatic hepatic (dificultate cu care ne-am confruntat şi noi în lotul studiat) deoarece hidatidoza apare predominant într-o arie endemică pentru chistul hidatic ; calcificările şi septurile pot fi absente în chisturile hidatice ; chisturile seroase contingente pot da imagini false de septuri intrachistice ; testele serologice pentru hidatidoză pot fi uneori negative în prezenţa chisturilor hidatice ; chisturile seroase simple cu detritusuri în interior pot fi confundate cu chisturile hidatice cu vezicule în interior.

Scopul tratamentului este decompresia definitivă şi completă a chisturilor simptomatice, care duce la dispariţia simptomelor pacientului.

Relaţia cauzală între dimensiunile chistului şi durerea abdominală se face doar atunci când chistul are dimensiuni suficient de mari sau este complicat. În cazul dubiilor privind etiologia durerilor se poate practica ca test preterapeutic aspirarea percutană a chistului. Dacă simptomatologia se remite atunci cauza a fost chistul, dacă nu, trebuie căutată altă cauză a durerii. Pe de altă parte, aspirarea percutană a chisturilor sub ghidaj radiologic poate fi de ajutor în diagnosticul diferenţial cu chisturile neoplastice sau cu abcesele hepatice.

Tratamentul laparoscopic al chisturilor seropase hepatice este practicat tot mai frecvent. Cei mai buni candidaţi pentru abordul laparoscopic au chisturi mari, superficiale, accesibile, localizate în segmentele "laparoscopice" ale ficatului (segmentele II sau VI Couinaud). Alte localizări sau chisturi hepatice posterioare sunt dificil de abordat laparoscopic. Chisturile localizate în segmentul VIII au un risc mare de recidivă după abordul laparoscopic, deoarece diafragmul acoperă imediat cavitatea chistului ; în aceste cazuri se recomandă omentoplastia cavităţii chistice.

Prima fenestrare laparoscopică a chistului seros a fost raportată de Paterson-Brown şi Garden în 1991 (5). Tehnica fenestrării (procedeul Lin) constă în rezecţia domului chistului ; se efectuează cu electrocauterul sau cu disectorul cu ultrasunete la o distanţă de 1 cm de parenchimul hepatic pentru a evita sângerarea (4). Se inspectează cu atenţie peretele chistului fenestrat pentru a descoperi o posibilă fistulă biliară (6,7,8). În acest caz se impune sutura fistulei sau aplicarea unui clip, sau dacă este descoperită postoperator, se practică sfincterotomie endoscopică. La sfârşit, coagularea cu argon a epiteliului superficial al peretelui chistului previne recidiva (4). Sunt necesare măsuri preventive împotriva embolismului gazos : limitarea flacărei de argon, monitorizarea presiunii intraabdominale şi deschiderea unei valve a unui trocar. Cavitatea chistului este drenată de rutină. Omentoplastia *in situ* este necesară în cazul localizărilor superioare sau posterioare pentru a preveni recidivele (4).

Dacă chistul este o descoperire intraoperatorie întâmplătoare se recomandă reţinerea de la orice gest terapeutic dacă diametrul chistului este sub 5 cm (asimptomatic) (9).

Factorii care favorizeză recidiva sunt : fenestrare defectuoasă (incompletă), chisturi aflate în profunzime, chisturi localizate în segmentele VII-VIII şi chisturile multiloculare. Tehnica este sigură, cu morbiditate minimă şi asociată cu spitaliare redusă faţă de chirurgia clasică (sau conversii). Rata de conversie este mică. În literatură, pentru un follow-up de peste 1 an, rata de recidivă este descrisă între 0 şi 28%, incluzând şi boala polichistică.

Dacă pentru chisturile seroase simptomatice abordul laparoscopic constituie tratamentul de elecţie, în cazul chisturilor hidatice doar cazurile bine selectate (chisturi hidatice necomplicate, univeziculare, situate în segmentele laparoscopice) pot beneficia de tratament minim invaziv. Este de preferat ca toţi bolnavii să urmeze preşi postoperator un tratament antiparazitar cu albendazol pentru a preveni recurenţa bolii hidatice (10). Primele cazuri de chisturi hidatice operate laparoscopic au fost publicate în literatură în 1996, de Saglam şi Khouri (11). Pentru inactivarea chistului se recomandă serul clorurat hiperton sau o soluţie de cetrimide 0,5% în combinaţie cu clorhexidine 0,05%. Complicaţiile anafilactice şi hemoragice sunt posibile şi în chirurgia clasică. Folosirea unei cantităţi mari de ser hiperton poate să favorizeze apariţia comei hiperosmolare hipersodemice. Explorarea atentă a cavităţii restante cu ajutorul laparoscopului permite o mai bună identificare a fistulelor biliare şi sutura lor. Fistulele pot fi evidenţiate prin colangiografie intraoperatorie laparoscopică şi introducerea de albastru de metilen pe cateterul de colangiografie. Colecistitele parahidatice beneficiază de colecistectomie laparoscopică, ca şi localizările chistului hidatic în apropiere sau în patul vezicular. Perichistectomia se poate realiza cu LigaSure®. În condiţiile respectării indicaţiilor tratamentului laparoscopic, evoluţia postoperatorie este foarte bine scurtând foarte mult spitalizarea postoperatorie.

Se pot aborda pe cale laparoscopică şi abcesele hepatice, metodă superioară atât drenajului subcutan, cât şi abordului clasic (12).

Rezecţiile hepatice laparoscopice constituie piatra de încercare a acestei chirurgii. Selectarea atentă a cazurilor este esenţială pentru buna desfăşurare a intervenţiei chirurgicale. Segmentele abordabile laparoscopic sunt cele anterioare şi laterale (II-VI). De asemenea, leziunile trebuie să fie rezonabile ca dimensiuni. În afară de rezecţiile atipice, sunt publicate în literatură şi rezecţii reglate (13,14,15,16).

Principalele probleme legate de rezecţiile hepatice pe cale laparoscopică sunt (1):

- prevenirea şi controlul accidentelor hemoragice (manevra Pringle, disecţia transparenchimatoasă cu disectorul cu ultrasunete, cliparea pediculilor vasculo-biliari sau aplicarea de endostaplere, aplicarea de Tacho-Comb®);
- controlul bilistazei (colangiografie intraoperatorie de control, drenaj postoperator);
- prevenirea emboliei gazoase (monitorizarea presiunii intraabdominale care nu va depăşi 12 mmHg, atenţie la utilizarea bisturiului cu argon);
- la bolnavul cirotic se vor preveni sângerările, decompensarea cirozei cu apariţia icterului, ascitei şi encefalopatiei;
- securitatea oncologică (limită de siguranţă la 1,5 cm, introducerea specimenelor în endobag).

Chistadenoamele hepatice sunt neoplasme chistice rare, cu tendinţă la transformare malignă în chistadenocarcinom. Aspectele tipice imagistice ale chistadenomului includ formaţiuni hipoecogene în interior, perete neregulat, lichid intrachistic heterogen (mucoid) şi cu septuri interne hipervasculare. Rezecţia hepatică este tratamentul standard al chisturilor hepatice neoplazice, dar în cazuri selectate se poate practica rezecţie pe cale laparoscopică.

Hemangiomul şi hiperplazia nodulară focală (HNF) sunt considerate boli benigne fără risc de transformare malignă. În ciuda numeroaselor serii raportate în literatură privind rezecţiile hepatice laparoscopice ale acestor tip de leziuni, aceste tumori nu se rezecă decât în prezenţa complicaţiilor: durere, compresiune, simptomatologie întâlnită în cazul unor tumori de dimensiuni mari. Tumorile mici şi superficiale situate în segmente hepatice accesibile laparoscopic reprezintă cea mai bună indicaţie pentru rezecţia laparoscopică, dar nu constituie o indicaţie pentru rezecţia chirurgicală doar în cazul unei incertitudini de diagnostic. Sensibilitatea investigaţiilor imagistice în diagnosticul corect al acestor boli este mare, 90% pentru hemangioame hepatice şi în jur de 70-90% pentru HNF. În caz de incertitudine de diagnostic radiologic, Cherqui et al recomandă biopsia ghidată laparoscopic pentru îmbunătăţirea diagnosticului de acurateţe înaintea rezecţiei laparoscopice (15). Din contră, adenoamele hepatice trebuie rezecate oricum, datorită tendinţei la sângerare, tendinţei la malignizare, care este rară, dar posibilă şi dificultăţilor de diagnostic diferenţial radiologic, cel mai frecvent cu un carcinom hepatocelular.

În 1992, Gagner et al. au efectuat prima rezecţie atipică hepatică laparoscopică a unei HNF. Dar prima rezecţie anatomică hepatică a fost efectuată, în 1996, de Azagra, pentru chistadenom hepatic. Succesul tehnicii laparoscopice este citat la 90-97% cazuri. Rata de conversie se înscrie în literatură între 3-10%, în principal din cauza hemoragiei, localizărilor tumorale adiacente vaselor mari şi problemelor tehnice. După rezecţiile hepatice laparoscopice pentru afecţiunile hepatice benigne nu a fost raportat niciun deces, iar rata complicaţiilor este mică, între 5 şi 9%. Rata reintervenţiilor postoperatorii este de 1-2%. În mâinile unui expert în chirurgia hepatică şi în procedurile laparoscopice avansate, această tehnică este sigură. În majoritatea studiilor, spitalizarea postoperatorie este sub 5 zile, mult superioară hepatectomiilor clasice.

Rezecţia chirurgicală a metastazelor hepatice cu punct de plecare de la cancerele colo-rectale rămâne cea mai bună metodă terapeutică. În pofida progreselor anestezico-chirurgicale, rezecţia nu este întotdeauna posibilă din cauza numărului, localizării în ambii lobi şi volumului metastazelor hepatice. Pentru aceste cazuri s-au imaginat diverse metode de distrugere locală a metastazelor hepatice: termonecroză (radiofrecevenţă, laser, ultrasunete focalizate, microunde, crioablaţie). Cel mai frecvent folosite sunt radiofrecvenţa şi crioablaţia. O tehnică nouă, care se bazează pe un principiu similar radiofrecvenţei, este termonecroza metastazelor hepatice prin vapori de apă sub presiune. Această tehnică paleativă nu exclude tratamentele cunoscute şi permite tratarea într-o manieră minim invazivă a tumorilor care nu sunt accesibile tehnicilor concurente fie din cauza volumului lor, *poziţionării anatomice*, fie din cauza lipsei aparaturii necesare (17).

CONCLUZII

În concluzie, chirurgia laparoscopică a ficatului presupune o dotare adecvată, experienţă în chirurgia laparoscopică, experienţă în chirurgia clasică a ficatului, o selecţie atentă a bolnavilor şi o tehnică meticuloasă.

Prin abord laparoscopic pot fi tratate tumori hepatice benigne, chistice sau solide şi numai unele tumori maligne. Tratamentul laparoscopic este diferit în funcţie de tipul de leziune. Îmbunătăţirea tehnicilor imagistice moderne permite stabilirea diagnosticului precis al naturii fiecărui tip de tumoră. În pofida entuziasmului general privind abordul laparoscopic, indicaţiile selective pentru tratamentul chirurgical al tumorilor hepatice benigne rămân neschimbate.

Recomandăm abordul minim invaziv pentru toate formaţiunile chistice din segmentele laparoscopice. Vor fi convertite doar chisturile hidatice hepatice multiveziculare complicate, sau localizate în segmente greu de abordat laparoscopic. Chisturile seroase hepatice simptomatice vor fi operate numai laparoscopic (gold standard). Cazurile descoperite întâmplător ecografic, asimptomatice, nu necesită tratament chirurgical.

Cele mai bune indicaţii pentru tratamentul laparoscopic al tumorilor hepatice benigne sunt tumorile mici, superficiale, leziuni periferice, localizate în segmentele laterale stângi (segmentele II şi III) sau în partea anterioară a segmentelor IV, V, VI, care mai sunt numite şi „segmente laparoscopice". Mai pot fi abordate laparoscopic metastazele hepatice de mici dimensiuni, rezecabile,carcinoamele dezvoltate pe ciroză de mărime şi localizări favorabile.

Beneficiile acestui abord sunt scăderea complicaţiilor parietale, mobilizarea precoce, evoluţie postoperatorie simplă şi rezultat cosmetic mai bun.

BIBLIOGRAFIE

1. Popescu I, Tomulescu V, Hrehoreţ D, Kosa A. Chirurgia laparoscopică a ficatului: analiza unei experienţe de 36 de cazuri. *Chirurgia* 2003; 98 (4): 307-317.
2. Târcoveanu E, Pleşa C, Bradea C et al. Chisturile seroase hepatice. *Clinica* 2001; VI (2): 7-12.
3. Benhamou JP, Menu Y. Non-parasitic Cystic Disease of the Liver and Intrahepatic Biliary Tree. In: Blumgart LH editor. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, CD-ROM, 1994.
4. Gigot JF, Catherine Hubert, Banice R, Kendrick ML. Laparoscopic management of benign liver disease: where are we? *HPB* 2004; 6 (4): 197-212.

5. Paterson-Brown S, Garden OJ. Laser-assisted laparoscopic excision of liver cyst. *Br J Surg* 1991 ; 78 (9): 1047.
6. Morino M, De Giuli M, Festa V, Garrone C. Laparoscopic management of symptomatic non-parasitic cysts of the liver. Indications and results. *Ann Surg* 1994 ; 219 (2): 157-164.
7. Morino M, Garrone C, Festa V, Miglietta C. Laparoscopic treatment of non parasitic liver cysts. *Ann Chir* 1996 ; 50 (6): 419-425.
8. Fabiani P, Katkhouda N, Iovine L, Mouiel J. Laparoscopic fenestration of biliary cysts. *Surg Laparosc Endosc* 1991 ; 1 (3): 162-165.
9. Hauser C J, Poole G V. Laparoscopic fenestration of a giant simple cyst. *Surg Endosc* 1994 ; 1105-1107.
10. Ertem M, Uras C, Karahasanoglu T, Erguney S, Alemdaroglu K. Laparoscopic approach to hepatic hydatid disease. *Dig Surg* 1998 ; 15 (4): 333-336.
11. Georgescu St, Dubei L, Tarcoveanu E et al. Minimally invasive treatment of hepatic hydatid cysts. *Rom J Gastroenterol* 2005 ; 14 (3): 249-252.
12. Tay KH, Ravintharan T, Hoe MN, See AC, Ching HC. Laparoscopic drainage of liver abscesses. *Br J Surg* 1998 ; 85 (3): 330-332.
13. Azagra JS, Goergen M, Gilbart E, Jacobs D. Laparoscopic anatomical (hepatic) left lateral segmentectomy-technical aspects. *Surg Endosc* 1996 ; 10 (7): 758-761.
14. Berends FJ, Meijer S, Prevoo W, Bonjer HJ, Cuesta MA. Technical considerations in laparoscopic liver surgery. *Surg Endosc* 2001 ; 15 (8): 794-798.
15. Cherqui D, Husson E, Hammoud R. Laparoscopic liver resections: a feasibility study in 30 patients. *Ann Surg* 2000 ; 232 (6): 753-762.
16. Samama G, Chiche L, Brefort JL, Le Roux Y. Laparoscopic anatomical hepatic resection. Report of four left lobectomies for solid tumors. *Surg Endosc* 1998 ; 12 (1): 76-78.
17. Târcoveanu E, Zugun F, Lupaşcu C, Mehier H, Crumpei F, Epure O. Tehnici de distrucţie tumorală focală minim invazive folosite în tratamentul tumorilor hepatice maligne. *Clinica* 2004 ; IX (3): 27-34.

NOUTĂŢI

DIAGNOSTICUL CARIILOR APROXIMALE CU AJUTORUL UNUI NOU TIP DE LASER FLUORESCENT

DIAGNOdent-ul, cel mai cunoscut instrument de diagnostic al cariei dentare pe bază de laserfluorescenţă, are aplicaţii limitate în cazul leziunilor aproximale. Scopul studiului a fost realizarea şi testarea unui nou dispozitivpe baza unor principii similare, care să poată fi utilizat cu succes în astfel de situaţii clinice. În acest scop, raza laser având lungimea de undă de 655 nm a fost transmisă spre zonele aproximale prin intermediul a două sonde cu fibre de safir. Verificarea dispozitivului s-a realizat *in vitro*, utilizând dinţi extraşi, fixaţi pe modele astfel în cât să simuleze contactele proximale interdentare ale adulţilor. Diagnosticele stabilite prin noua metodă au fost comparate cu evaluările obţinute prin radiografii de tip "bite-wing" şi apoi verificate prin examen histologic. Rezultatele au demonstrat faptul că dispozitivul testat a prezentat o sensibilitate foarte bună, superioară examenului radiografic şi o reproductibilitate înaltă, calităţi care îl recomandă ca pe un instrument adjuvant util atât în diagnosticarea leziunilor proximale cât mai ales în monitorizarea evoluţiei acestora (Lussi A, Hack A, Hug I, Heckenberger H, Megert B, Stich H. Detection of approximal caries with a new laser fluorescence device. *Caries Res* 2006 ; 40 (2): 97-103).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

CHIRURGIE **ARTICOLELOR ORIGINALE**

LITOTRIŢIA EXTRACORPOREALĂ LA PACIENŢII CU TULBURĂRI DE RITM. EXPERIENŢA CLINICII UROLOGICE IAŞI

C. Pricop[1], Rodica Radu[2], E. Dabija[2], G. Veisa[3], A. Cristea[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica Urologică
2 Centrul de Cardiologie
3 Clinica Nefrologică
4 Disciplina de APSS şi Epidemiologie

EXTACORPOREAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY (ESWL) CAN BE DONE FOR LITHIASIC PATIENTS WITH CARDIAC ARRHYTHMIAS WITH A LITHOTRIPTOR WITHOUT ECG TRIGGERING SYSTEM - THE EXPERIENCE OF IAŞI UROLOGICAL DEPARTAMENT (Abstract): The recommendations for spark gap lithotripters include that the shock waves must be delivered according to the ECG, avoiding the discharge during the refractory part of the heart activity. The lithotripters we have in our department does not have from the factory an ECG correlated triggering system. Observing that ESWL for patients without heart problems did not induced arrhythmias, we decide to perform this procedure under strict cardiologic supervision to the patients having arrhythmias (chronic fibrillation, chronic atrial fibrillation, supraventricular arrhythmias, supraventricular premature beats, ventricular premature beats, ventricular tachycardia). All the ESWL sessions did not have any major incidents and all the patients return home safe, without any changes of the cardiac medication. Even we did not notice any aggravation of the cardiac arrhythmias during ESWL we consider that the careful monitorisation of the patients by the cardiologist is necessary during the procedure, most of all when the spark gap lithotripter has not an ECG triggering system.

Key words: ESWL, CARDIAC ARRHYTHMIAS, SPARK GAP LITHOTRIPTORS

Recomandările pentru litotritoarele electrohidraulice clasice prevedeau ca sistemul de comandă al undelor de şoc să fie corelat cu electrocardiograma, evitându-se descărcările de unde de şoc pe perioada refractară a activităţii cardiace, blocându-se astfel interferenţele ce ar putea să provoace tulburările de ritm (1).

Aparatul de litotriţie extracorporeală electrohidraulic de generaţie a II-a, aflat în dotarea Clinicii Urologice Iaşi, nu este prevăzut cu un sistem trigger racordat la electrocardiograf. Încurajaţi de faptul că şedinţele de litotriţie extracorporeală (Extracorporeal shock wave lithotripsy - ESWL) efectuate la pacienţii cu EKG normală nu au indus tulburări majore de ritm, am decis să efectuăm, sub monitorizare atentă EKG şi în prezenţa unui cardiolog pregătit să intervină, ESWL şi la pacienţi cu tulburări de ritm (fibrilaţie atrială cronică, aritmie supraventriculară, extrasistolie atrială sau ventriculară, tahicardie sinusală). Toate şedinţele de ESWL au decurs fără incidente majore, iar la externare nu au fost modificate dozele medicaţiei cardiologice.

Litotriţia extracorporeală s-a dovedit la fel de eficientă indiferent de vârsta pacientului. Patologia vârstei a III-a, adaugă la problemele urologice şi o incidenţă mai mare a tulburărilor de ritm cardiac.

Pe de altă parte recomandările pentru litotritoarele electrohidraulice clasice prevedeau ca sistemul de comandă al undelor de şoc să fie corelat cu electrocardiograma, evitându-se descărcările de unde de şoc pe perioada refractară a activităţii cardiace, evitându-se astfel interferenţele ce ar putea să provoace tulburările de ritm (2,3).

Aparatul de litotriţie extracorporeală electrohidraulic de generaţie a II-a aflat în dotarea Clinicii Urologice Iaşi nu este prevăzut cu un sistem trigger racordat la electrocardiograf, motiv pentru care am avut şi avem o grijă deosebită pentru investigarea problemelor cardiace şi mai ales a tulburărilor de ritm, EKG-ul intrând în protocolul obligatoriu de investigaţii în vederea ESWL.

De la data intrării în funcţie (octombrie 1992) şi până în prezent (martie 2006) litotritorul nostru a fost utilizat fără probleme cardiologice semnificative la toţi pacienţii, indiferent de vârstă, a căror EKG nu prezenta indiciile unei ischemii acute recente sau tulburări de ritm. Mai mult, ţinând cont de experienţa lipsită de incidente privind inducerea unor tulburări de ritm cardiac am decis efectuarea ESWL şi la pacienţi în vârstă, la care EKG pre-ESWL semnala existenţa unor extrasistole atriale sau fibrilaţie atrială cronică, pacienţi aflaţi sub tratament cardiologic specific.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul face o trecere în revistă retrospectivă a evoluţiei pacienţilor cu tulburări de ritm cunoscute, aflaţi sub tratament cardiologic, la care litotriţia extracorporeală constituia, făcând abstracţie de suferinţa cardiacă, prima opţiune terapeutică.

Din numărul total de pacienţi care au beneficiat de ESWL pe parcursul acestor 12 ani, doar la 10 pacienţi cu litiază renală sau ureterală am efectuat această procedură endourologică modernă, asumându-ne riscul, împreună cu pacientul, acestei contraindicaţii relative (tab. I). Se observă că 9 din 10 pacienţi au vârsta peste 63 de ani, iar jumătate au peste 70 de ani.

TABELUL I

Date cu privire la pacienţii care au beneficiat de ESWL

	Sex	Vârsta (ani)	Diagnostic Echo + uro	Diagnostic cardiologic	Tratament cardiologic (durată)
1	F	51	CUL + UHNgr II	Fa cronică cu ritm mediu (SM op)	Digoxin, 5 zile din 7 2 ani
2	F	71	CB fără HN	Fa cronică cu ritm mediu	Digoxin, 5 din 7 8 luni
3	M	68	CB fără HN	EV (1-3/min) + CICN	Mexitil 3tb/zi 4 săptămâni
4	F	63	CB	Fa cronică cu ritm lent	Digoxin 5 zile din 7 10 luni
5	M	75	CUL + UHN gr II	Ea (4-5/min) + CICN	Propranolol, 40mg/zi 7 zile
6	M	70	CB + HN grI	Aritmie extrasistolică supra-ventriculară	Atenolol, 50mg/zi 3 luni
7	F	68	CUL + UHN gr II	Fa cronică cu ritm mediu	Digoxin, 7 din 7 1 lună
8	F	71	CB + HN grI	EV (3-5/min) + CICN	Mexitil, 3tb/zi 3 săptămâni
9	F	67	CB	Fa cronică cu ritm mediu	Digoxin, 5/7 2 luni
10	B	71	CB + HN grI	Fa cronică cu ritm lent	Digoxin, 5/7 1,5 luni

CUL = calcul ureteral lombar; CB = calcul bazinetal; UHN = ureterohidronefroză; CICN = cardiopatie ischemică cronică nedureroasă: Fa = fibrilaţie atrială; Ea = extrasistole atriale; EV = extrasistole ventriculare; SM op = stenoză mitrală operată

Protocolul de efectuare a şedinţei de ESWL a cuprins, pe lângă investigaţiile curente, recomandate la toţi pacienţii: EKG înainte de începerea procedurii; monitorizare EKG continuă pe toată durata litotriţiei; EKG la terminarea şedinţei de ESWL.

Pe toată durata procedurii medicul cardiolog a fost în cabinetul de litotriţie, iar după fiecare repriză de 500 unde de şoc, a măsurat tensiunea arterială, pulsul şi a discutat cu pacientul despre eventualele probleme apărute în timpul procedurii.

Înainte de procedură cu aproximativ 20 minute, fiecare pacient a primit o tabletă de Xanax 0,25 mg iar în scop antalgic s-a administrat preventiv o fiolă de Tramadol de 100 mg, intramuscular. Nedorind ca "factorul durere" să influenţeze determinările cardiologice, în 2 cazuri a fost necesară întreruperea temporară a procedurii la solicitarea pacientului, care acuza dureri lombare mai intense. Procedura a fost reluată fără probleme a doua zi, respectând acelaşi protocol.

REZULTATE

Evaluarea cardioscopică în timpul procedurii nu a semnalat agravări care să justifice întreruperea litotriţiei sau instituirea de urgenţă a unui tratament cardiologic urgent (defibrilare electrică etc.). Electrocardiograma efectuată după ESWL a fost foarte asemănătoare pentru pacienţii cu fibrilaţie atrială cu ritm mediu iar frecvenţa extrasistolelor şi aspectul lor EKG la cei cu această suferinţă nu s-a modificat nici în timpul, nici după litotriţie. De altfel, după procedură nici unui pacient nu i-au fost schimbate dozele de medicamente cardiologice. La 7 din cei 10 pacienţi o singură şedinţă de ESWL a fost suficientă pentru fragmentarea bună a calculului (6 bazinetali şi 1 ureteral lombar). La ceilalţi 3 a fost necesară repetarea procedurii după 21-30 zile, a doua şedinţă efectuându-se sub aceeaşi strictă monitorizare cardiologică.

Evaluarea finală a tuturor cazurilor la 3 luni a dovedit eliminarea completă a tuturor fragmentelor, cu 2 excepţii la care radiografia renală simplă şi echografia relevau mici fragmente în calicele inferior, de 4 şi respectiv 5 mm. La aceşti doi pacienţi de peste 70 de ani am considerat că nu este justificată repetarea ESWL în condiţiile în care erau asimptomatici fără nici un tratament urologic.

DISCUŢII

ESWL este o procedură minim agresivă care reuşeşte de multe ori să fragmenteze şi să îndepărteze calculii aflaţi în sistemul colector reno-ureteral (4). Atunci când Food and Drug Administration a aprobat în 1984 folosirea litotriţiei extracorporeale pe teritoriul american una din recomandările privind aparatele prevedea ca generatorul de unde de şoc să fie corelat cu EKG, sistem care sincronizează şocurile cu bătăile inimii pacientului (5). Generatorul poate fi activat numai când inima se contractă şi este refractară la stimuli externi. Litotriţia extracorporeală prin aparat electrohidraulic presupune producerea undelor de şoc prin descărcări electrice de 17.000-20.000 V în cuve speciale cu apă degazefiată. Aceste cuve se găsesc la câteva zeci de centimetri de zona cordului, îngrijorarea privind interferenţa câmpurilor electrice ale sursei de unde de şoc şi cele ale cordului fiind întrucâtva, justificată (6,7). Încurajaţi de faptul că pacienţii cu traseu EKG normal nu au dezvoltat în cursul litotriţiei tulburări de ritm, am încercat, sub atentă monitorizare şi strictă supraveghere, pregătiţi să intervenim, efectuarea procedurii la pacienţii în vârstă, cu tulburări de ritm diagnosticate (fibrilaţie atrială cronică, extrasistole atriale, tahicardie supraventriculară, extrasistole ventriculare) fragmentarea calculilor prin ESWL, folosind un aparat a cărui sistem electrohidraulic de declanşare al undelor de şoc nu este corelat cu traseul EKG. Pacienţii au evoluat bine sub tratament anxiolitic (Xanax, 1tb 0,25 mg) şi antalgic (Tramadol, 100 mg, i.m) pre-ESWL, fără a dezvolta nici clinic, nici electrocardioscopic, agravări ale tulburărilor preexistente. Mai mult repetarea şedinţei de litotriţie după un interval de 3-4 săptămâni nu a agravat suferinţa cardiacă.

CONCLUZII

Deşi nu ne-am confruntat cu situaţii speciale sau complicaţii opiniem că studii ulterioare vor clarifica dacă ESWL are un impact negativ asupra mecanismului contracţiei cardiace şi dacă aplicarea sistemului de descărcări de unde de şoc corelate la activitatea electrică a cordului este necesară. Reducerea farmacologică a stress-ului pacientului şi a durerilor în timpul procedurii precum şi monitorizarea atentă şi competentă a pacienţilor de cardiolog pregătit să intervină chiar pentru defribrilare, le considerăm ca elemente obligatorii ale tratamentului prin ESWL a pacienţilor litiazici cu tulburări de ritm.

BIBLIOGRAFIE

1. Zeng ZR, Lindstendt E, Roijer A, Olsson B. Arrhytmia during ESWL. *Br J Urol* 1993 ; 7 (1) : 10-16.
2. Greenstein A, Kaver I, Lechtman V, Bref Z. Cardiac arrhytmias during nonsyncronized ESWL. *J Urol* 1995 ; 154 (4) : 1321-1322.
3. Dore B. *Les lithiases renales*. Paris : Springer-Verlag, 2004.
4. Tolley DA. Consensus on lithotriptor terminology. *World J Urol* 1993 ; 11 : 37-42.
5. Kataoka H. Cardiac dysrhythmias related to ESWL using a piezoelectric lithotripter in pacients with kidney stones. *J Urol* 1995 ; 26 (3) : 185-191.
6. Jungers P, Daudon M, Conort P. *Lithiase renale*. Paris : Medicine - Sciences, Flamarion, 1999.
7. Billote DB, Challapalli RH, Nadler RB. Unintended supraventricular tachycardia induced by ESWL. *Anesthesiol* 1998 ; 88 (3) : 830-832.
8. Snow JS, Kalendarian D, Colasacco JA, Jadonath RL, Goldner BG, Cohen TJ. Implanted devices and electromagnetic interference : case presentations and review. *J Invasive Cardiol* 1995 ; 7 (2) : 25-32.

NOUTĂŢI

REACŢII ALERGICE LA APLICAREA TOPICĂ A KETOPROFENULUI

Utilizarea topică a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene este larg răspândită, în ciuda eficienţei discutabile şi a unui număr mare de efecte adverse, în special reacţii fotoalergice. În cadrul unui studiu efectuat în Spania între 1996-2001, s-a pus în evidenţă incidenţa reacţiilor alergice şi fotoalergice pentru mai multe substanţe AINS cu aplicare topică. Interesant de remarcat este faptul că, după administrarea topică a ketoprofenului (al-3-lea cel mai utilizat antiinflamator) a apărut un număr de 139 reacţii de contact, 82 % dintre acestea fiind reacţii fotoalergice. Datele studiului sugerează necesitatea unor reglementări mai riguroase referitoare la aplicarea topică a ketoprofenului (Diaz RL, Gardeazabal J, Manrique P, Raton JA, Urrutia I, Rodriquez-Sasiain JM, Aguirre C. Greater allergenity of topical ketoprofen in contact dermatitis confirmed by use. *Contact Dermatitis* 2006 ; 54 (5) : 239-243).

Anca Miron

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

CHIRURGIE

ARTICOLE ORIGINALE

ALGORITMI DE (DES)COMPUNERE UTILI ÎN AUDIOLOGIE CÂND EXISTĂ MAI MULTE SURSE DE ZGOMOT

Cristina Maria Carp, C. Dinu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica O.R.L.

ALGORITHMS FOR ADDING AND SUBTRACTING NOISE LEVELS (Abstract) : Nowadays 7% of Europe's workers suffer from work-related hearing difficulties and noise induced hearing loss is among the most commonly reported occupational diseases in the EU. In this situation the occupational health physician has to evaluate the noise level esspecialy in industrial environment in order to help the pacients and the employers to prevent the noise ireversible health damages. This material presents two simple algorithms to be used to calculate the resulting noise level when composing noise sources. Personal contributions. **Key words** : ADDING NOISE LEVELS, SUBTRACTING NOISE LEVELS, INDUSTRIAL NOISE, NOISE INDUCED HEARING LOSS

S-a constatat că zgomotul distruge ireversibil celulele ciliate auditive din urechea internă, afectare care actualmente constituie una din cele mai răspândite boli profesionale cu consecinţe asupra calităţii vieţii. De aceea în perioada 20 - 26 octombrie 2005, la Bilbao, s-a desfăşurat Săptămâna europeană de sănătate şi securitate în muncă, eveniment anual organizat de Agenţia Europeană pentru Securitate şi Sănătate în Muncă, cu tema STOP THAT NOISE ! , iar directiva europeană 2003/10/EC referitoare la zgomot, care va avea caracter obligatoriu pentru toate statele UE începând cu 1 februarie 2006, stabileşte valoarea de 87 dB(A) ca limită maximă de expunere la zgomot, limită precizată şi de NGPM 2002 (1). Totodată, această directivă cere ca riscul expunerii la zgomot sa fie eliminat de la sursă, iar acolo unde nu este posibil, să fie diminuat la receptor cât de mult posibil. În prezent 7% din totalul muncitorilor din UE au pierderi de auz din cauza condiţiilor de muncă şi aproximativ 60 de milioane de oameni, sunt expuşi la nivele ridicate de zgomot pentru mai mult de un sfert din timpul total de muncă (2). Proporţia fenomenului este similară şi în ţara noastră. Astfel, rolul medicului constă nu doar în tratarea celor afectaţi de această noxă profesională, dar şi în consilierea angajatorilor şi angajaţilor pentru prevenirea acestor îmbolnăviri (3, 4). De aceea ne-am propus să găsim metode practice utile audiologiei pentru stabilirea nivelului de zgomot la care sunt expuşi muncitorii în condiţiile reale de muncă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru screening-ul pierderilor de auz, vom stabili metode simple pentru calculul nivelului de zgomot rezultat în cazurile adunării şi scăderii nivelelor de zgomot de la mai multe surse. Prin metode simple înţelegem algoritmi care nu folosesc decât operaţiile aritmetice de adunare şi scădere, ceea ce înseamnă că aceste metode vor putea fi folosite în practică.

Pornim raţionamentul de la următoarele considerente:

1. Prin definiţie (5) nivelul intensităţii sonore este:

$$L_I = 10 \cdot \log \frac{I}{I_0}, \textit{ unde}$$

$$I_0 = 10^{-12} \frac{watt}{m^2} \textit{ in aer} \qquad (1)$$

2. iar nivelul presiunii sonore (5) este definit pornind de la L_I în raport cu valoarea de referinţă corespunzătoare lui I_0 şi care conduce la acelaşi număr adimensional, în *dB*, ca şi cel obţinut prin relaţia (1), ca în expresia:

$$L_p = 20 \cdot \log \frac{p}{p_0}, \textit{ unde}$$

$$p_0 = 2 \cdot 10^{-5} N/m^2 \qquad (2)$$

3. Considerentele 1 şi 2 ne permit să observăm că vom putea să elaborăm algoritmii căutaţi, indiferent dacă vom lucra cu nivelele presiunii sonore, sau cu nivelele intensităţii sonore. Vom prefera să lucrăm cu nivelul intensităţii sonore pentru că dispunem şi de relaţia (3), care ne va fi de un real folos în demonstraţia metodelor de (des)compunere care ne interesează.

4. Ştim că intensităţile sonore ale respectivelor unde au o contribuţie aditivă la valoarea intensităţii totale atunci când sunt măsurate în *watt/m*^{2} (spunem că se respectă principiul superpoziţiei efectelor la superpoziţia cauzelor, bazat tocmai pe liniaritatea contribuţiei valorilor individuale şi independente ale intensităţilor sonore care apar în fenomenul compunerii simultane).

Adică:

$$I_t = I_1 + I_2 + \cdots + I_n = \sum_{i=1}^{n} I_i \quad (3)$$

5. Mai ştim că valorile mărimilor acustice măsurate sunt exprimate în *dB* faţă de un nivel de referinţă standard, şi de aceea nu se poate evalua nivelul pentru zgomotul compus prin simpla sumare a nivelelor componentelor de zgomot. Şi totuşi, principiul liniarităţii este valabil asupra intensităţilor sonore, aşa cum se vede în relaţia (3).

6. Tot relaţia (3) ne arată că este suficient să găsim astfel de algoritmi/reţete/metode pentru numai doi termeni, iar în cazul în care numărul componentelor este mai mare decât 2, sa aflăm rezultatul compunerii tuturor termenilor prin aplicarea iterativă a algoritmului, tocmai bazându-ne pe principiul enunţat.

7. Aşadar, vom putea desfăşura demonstraţia pentru cele mai simple două cazuri, acoperind, astfel, toate situaţiile practice în care este necesară (des)compunerea nivelelor sonore:

- adunarea a două nivele sonore,
- scăderea a două nivele sonore.

Cazul 1. Adunarea a două nivele sonore

Enunţul problemei

Se dau:

L_1, L_2 = două nivele sonore, cu condiţia nerestrictivă: L_1 ł L_2 (4)

se cere:

nivelul sonor rezultat prin compunerea celor două unde sonore date:

$L_t = f(L_1, L_2)$ (5)

Soluţie

Pentru început vom scrie funcţia inversă ce decurge din relaţia (1):

$$10^{0,1L_I} = \frac{I}{I_0} \qquad (6)$$

Din relaţia (3), avem:

$$I_t = I_1 + I_2 \qquad (7)$$

Folosim această relaţie (7) pentru a găsi expresia analitică (5) cerută prin enunţ. De aceea împărţim ambii ei membri prin I_0:

$$\frac{I_t}{I_0} = \frac{I_1}{I_0} + \frac{I_2}{I_0} \qquad (8)$$

Conform (6), relaţia (8) devine:

$$10^{0,1L_t} = 10^{0,1L_1} + 10^{0,1L_2} (9)$$

care prin logaritmare, devine:

$$0{,}1L_t = \log(10^{0,1L_1} + 10^{0,1L_2})(10)$$

de unde:

$$L_t = 10\log(10^{0,1L_1} + 10^{0,1L_2})(11)$$

Această relaţie este ceva mai greu de manipulat în practică şi de aceea vrem să obţinem o expresie pe care s-o putem utiliza uşor. Pentru aceasta vom căuta să aducem forma (11) la următoarea forma:

$$L_t = L_1 + \Delta_+ \qquad (12)$$

Deci vom căuta expresia termenului Ä$_+$ în funcţie de L_1 si L_2.

De aceea introducem expresiile:

$$\Delta_{21} = L_1 - L_2 \quad (13)$$

$$\Delta_{2t} = L_t - L_2 \quad (14)$$

pe care, dacă le scădem {*(14) - (13)*}, avem:

$$L_t = L_1 + (\Delta_{2t} - \Delta_{21}) \quad (15)$$

astfel că:

$$\Delta_{2t} - \Delta_{21} = (L_t - L_2) -$$

$$(L_1 - L_2) = L_t - L_1$$

Din (7) şi (15), se obţine:

$$\Delta_+ = \Delta_{2t} - \Delta_{21} \quad (16)$$

Dorim să găsim expresia analitică a lui Δ_+ şi pentru aceasta vom folosi relaţiile (13), (14), (1), (6), (7) şi vom avea:

$$\Delta_{21} = L_1 - L_2 = 10\log\frac{I_1}{I_0} -$$

$$10\log\frac{I_2}{I_0} = 10\log\frac{I_1}{I_2} \qquad (17)$$

Similar:

$$\Delta_{2t} = 10\log\frac{I_t}{I_2} \qquad (18)$$

Înlocuim (17) şi (18) în (16) şi avem:

$$\Delta_+ = 10\log\frac{I_t}{I_2} - 10\log\frac{I_1}{I_2} = 10\log\frac{I_t}{I_1}$$

Ţinem seama de (7) şi atunci:

$$\Delta_+ = 10\log(1 + \frac{I_2}{I_1}) \qquad (19)$$

Dar din (17):

$$\frac{I_2}{I_1} = 10^{-0,1\Delta_{21}} \qquad (20)$$

Din (19) şi (20) obţinem tocmai ceea ce căutam:

$$\Delta_+ = 10\log(1 + 10^{-0,1\Delta_{21}}) \ (21)$$

Această relaţie poate fi reprezentată grafic într-un sistem de axe rectangulare în a cărui abscisă vom aşeza valorile lui Ä$_{2t}$, iar în ordonată valorile lui Ä$_+$. În acest scop am lucrat în Microsoft Excel de unde am inserat reprezentarea din figura 1.

Cazul 2. Scăderea a două nivele sonore

Enunţul problemei

Se dau:

L_t = nivelul sonor total,

L_2 = nivelul sonor care trebuie scăzut din L_t

şi care satisfac condiţia evidentă:

$L_t \geq L_2$ (22).

Se cere: nivelul sonor L_1 rezultat prin scăderea celor două unde sonore date: $L_1 = f(L_t, L_2)$ sub forma: $L_1 = L_t - \Delta$ (23)

Soluţie

Pornind de la relaţia (7), imediat se scrie:

$$\frac{I_1}{I_0} = \frac{I_t}{I_0} - \frac{I_2}{I_0} \qquad (24)$$

expresie care, conform cu (6), se pune sub forma:

$$10^{0,1L_1} = 10^{0,1L_t} - 10^{0,1L_2} (25)$$

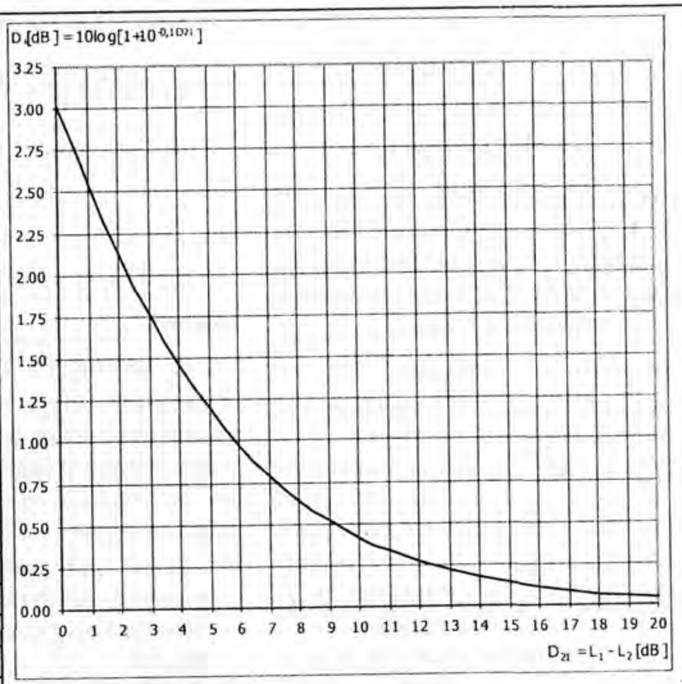
de unde, printr-un calcul algebric simplu, dar bine condus, vrem să ajungem la expresia lui Δ_-, după cum urmează:

$$L_1 = 10 \cdot \log[10^{0,1L_t} - 10^{0,1L_2}]$$

şi, mai departe:

$$L_1 = 10 \cdot \log[10^{0,1L_t}(1 - \frac{10^{0,1L_2}}{10^{0,1L_t}})]$$

$\Delta_{21}=$ $D_{21}=L_1-L_2$ [dB]	$\Delta_+=$ D_+ [dB]
0	3.01
1	2.54
2	2.12
3	1.76
4	1.46
5	1.19
6	0.97
7	0.79
8	0.64
9	0.51
10	0.41
11	0.33
12	0.27
13	0.21
14	0.17
15	0.14
16	0.11
17	0.09
18	0.07
19	0.05
20	0.04



Adunarea a două nivele sonore:

Se dau: L_1, L_2 = două nivele sonore, cu $L_1 \geq L_2$

Se cere: nivelul sonor total al undei compuse:

Algoritmul adunării a două nivele este:

pasul 1: calculăm valoarea $\Delta_{21} = L_1 - L_2 = D_{21}$

pasul 2: din grafic, citim valoarea lui $\Delta_+ = D_+$

pasul 3: calculăm valoarea cerută: $L_t = L_1 + D_+$

Fig. 1. Graficul "I_1+I_2"

$$L_1 = 10\cdot\log(10^{0,1L_t}) + 10\cdot\log(1-10^{0,1(L_2-L_t)})$$

$$L_1 = L_t + 10\cdot\log(1-10^{-0,1(L_t-L_2)})$$

$$L_1 = L_t + 10\cdot\log(1-10^{-0,1\Delta_{2t}}) \quad (26)$$

Comparând (26) cu (23), imediat deducem:

$$\Delta_- = -10\cdot\log(1-10^{-0,1\Delta_{2t}}) \qquad (27)$$

ori, aceasta este tocmai expresia de care avem nevoie pentru soluția problemei enunțate, desigur împreună cu relația (23).

Ca și în cazul 1, am trasat un grafic ("I_t - I_2") pentru a asigura o metodă practica pentru calculele numerice, grafic prezentat în figura 2.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Aplicație la cazul 1 pentru sumarea nivelelor de zgomot

Am folosit algoritmul adunării nivelelor de zgomot prezentat mai sus, în cazul secției de turnătorie a uneia din unitățile industriale ale județului Iași, pentru a calcula nivelul total al zgomotului pe baza măsurătorilor făcute pe filtre de câte o octavă în domeniul de frecvențe de la 31,5 la 8000 Hz, ca în tabelul I.

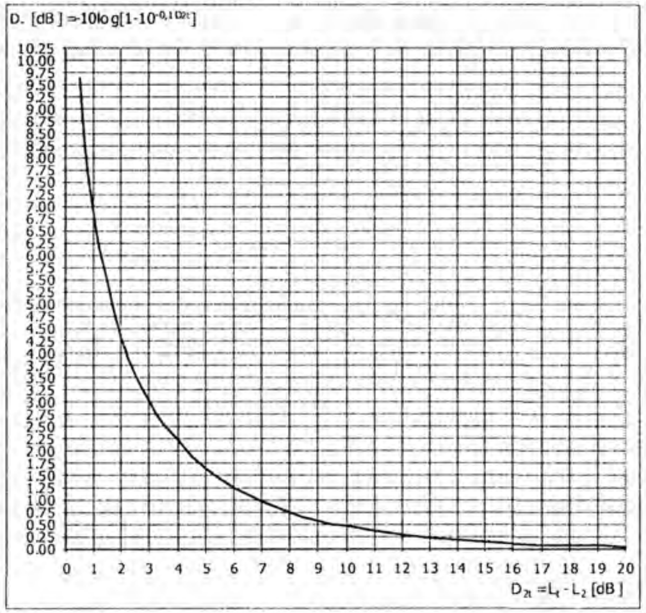
Am sortat descrescător valorile măsurate, apoi folosind și citirile Δ_+ din graficul "I_1+I_2" din fig. 1 în funcție de $\Delta_{21} = L_1$-L_2, le-am așezat impreună cu valorile calculate în tabelul II, obținând rezultatul de 103,1 dB(A) pentru nivelul zgomotului pe tot spectrul de frecvențe de la 31,5 la 8000 Hz.

TABELUL I

Valorile nivelelor de zgomot măsurate pe benzi de octavă

Centrul benzii-octavă [Hz]	31,5	63	125	250	500	1000	2000	4000	8000
Nivelul zgomotului măsurat [dB(A)]	*45,6*	*61,8*	*77,9*	*85,4*	*91,8*	*100*	*98,2*	*91,0*	*86,9*

$\Delta_{2t}=$ $D_{2t}=L_t-L_2$ [dB]	$\Delta_-=$ D_- [dB]
0.5	9.64
1	6.87
2	4.33
3	3.02
4	2.20
5	1.65
6	1.26
7	0.97
8	0.75
9	0.58
10	0.46
11	0.36
12	0.28
13	0.22
14	0.18
15	0.14
16	0.11
17	0.09
18	0.07
19	0.06
20	0.04



Scăderea a două nivele sonore:

Se dau: L_t = nivelul sonor total,

L_2 = nivelul son

acestea satis

Se cere: nivelul sonor L_1 rezultat prin scăderea celor două unde sonore date $L_1 = f(L_t\,.\,L_2)$

Algoritmul scăderii a două nivele sonore este:

pasul 1: calculăm valoarea $\Delta_{2t} = L_t - L_2 = D_{2t}$

pasul 2: din grafic, citim valoarea lui $\Delta_- = D_-$

pasul 3: calculăm valoarea cerută: $L_1 = L_t - D_-$

Fig. 2. Graficul "I_t - I_2"

TABELUL II

Calculul zgomotului pe întregul spectru de frecvențe (valorile sunt exprimate în dB(A))

L_1	L_2	Δ_{21}	Δ_+	L_t
100,0	*98,2*	1,8	2,2	102,2
102,2	*91,8*	10,4	0,4	102,6
102,6	*91,0*	11,6	0,3	102,9
102,9	*86,9*	16,0	0,1	103,0
103,0	*85,4*	17,6	0,1	103,1
103,1	*77,9*	25,2	0,0	103,1
103,1	*61,8*	41,3	0,0	103,1
103,1	*45,6*	57,5	0,0	103,1

De notat că pentru $\Delta_{21} > 19$ dB, $\Delta_+ = 0$.

Aplicație la cazul 2 pentru scăderea nivelelor de zgomot

În practică a trebuit determinat nivelul de zgomot al unui ciocan pneumatic, măsurând nivelul zgomotului de fond cu ciocanul în funcțiune: L_t = 107,1 dB(A) și în cazul în care nu funcționa: L_2 = 100,9 dB(A).

Folosind algoritmul scăderii nivelelor de zgomot din fig. 2, dupa cum urmează:

- pasul 1 : calculăm valoarea Ä$_{2t} = L_t$ - $L_2 = D_{2t}$ = *107.1 - 100,9 = 6,2 dB(A)*

- pasul 2: din grafic, citim valoarea lui $\Delta_- = D_- = 1,2\ dB(A)$
- pasul 3: calculăm valoarea cerută: $L_1 = L_t - D_- = 107,1 - 1,2 = 105,9\ dB(A)$,
- se obţine nivelul zgomotului de *105,9 dB(A)* produs exclusiv de ciocanul pneumatic pe care-l manevra muncitorul, aşadar, o valoare cu mult peste nivelul maxim de 87 dB(A) prevăzut de normele de protecţia muncii.

CONCLUZII

Graficele prezentate pot fi folosite ca „abace" cu citire directă; algoritmii deduşi pentru (des)compunerea nivelelor de zgomot sunt uşor de folosit în condiţii practice pentru aflarea rezultatelor prin efectuarea unor operaţii simple de adunare şi scădere.

BIBLIOGRAFIE

1. Thiery L, Meyer-Bisch C. Hearing loss due to partly impulsive industrial noise exposure at levels between 87 and 90 dB(A). *J Acoust Soc Am* 1988; 84 (2): 651-659.
2. Hong O. Hearing loss among operating engineers in American construction industry. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78 (7): 565-574.
3. Hall AJ, Lutman ME. Methods for early identification of noise-induced hearing loss. *Audiology* 1999; 38 (5): 277-280.
4. Prince MM. Distribution of risk factors for hearing loss: implications for evaluating risk of occupational noise-induced hearing loss. *J Acoust Soc Am* 2002; 112 (2): 557-567.
5. Stanomir D. *Acustică aplicată*. vol. I. Bucureşti: Ed. Tincu şi Stanomir, 1999, 33-40.

NOUTĂŢI

ANEMIA CREŞTE RISCUL DE MORTALITATE ŞI DECLIN ÎN FUNCŢIE ŞI CUNOAŞTERE

Anemia este mult mai comună la subiecţii în vârstă negri decât la cei albi şi pacienţii în vârstă cu anemie au un risc crescut de mortalitate şi declin funcţional şi în cogniţie. Dr. Harvey Jay Cohen şi colegii au studiat prospectiv 1744 de bărbaţi şi femei, în vârstă de cel puţin 71 ani. Echipa a obţinut nivelele de hemoglobină ale subiecţilor în 1992. Activităţi utile ale vieţii zilnice au fost utilizate pentru a măsura statusul funcţional la interviul de la patru ani. Un chestionar de evaluare a statusului mental (SPMSQ) a fost utilizat pentru a măsura cogniţia. Utilizând indexul naţional de mortalitate echipa a inclus toate decesele până în 2000. Subiecţii au avut o vârstă medie de 78 ani. Prevalenţa anemiei a fost de 24% utilizând criteriile Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii. După ajustarea în funcţie de vârstă, educaţie, estimarea ratei de filtrare glomerulară, spitalizare şi comorbidităţi, raţia odd pentru anemie a fost de 3,0 la negrii comparativ cu albii. Riscul ajustat pentru decesul pe 8 ani a fost de 1,7 şi 1,8 pentru negri respectiv albi. Riscul relativ ajustat de mortalitate nu a diferit în funţie de sex sau rasă. O strânsă legătură a fost găsită între anemie şi slabe funcţii fizice sau cognitive. Anemia a fost un predictor al scăderii ambelor la 4 ani. Femeile anemice au avut o scădere mai mare în cogniţie decât bărbaţii anemici. Descreşterea mai mare în cogniţie la femei este un pic surprinzătoare având în vedere o prevalenţă în general mai mare a deteriorării memoriei la bărbaţi comparativ cu femeile. Aceasta poate indica o sensibilitate mai mare a femeilor la efectele anemiei decât la alte cauze de deteriorare a memoriei (Cohen HJ et al. Anemia Increases Risk of Mortality and Decline in Function and Cognition. *Am J Med* 2006; 119: 327-334).

Corina Macahon

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

LASER DOPPLER VIBROMETRIA: UN NOU INSTRUMENT PENTRU DIAGNOSTICAREA HIPOACUZIEI CU TIMPAN ÎNCHIS

Diana Ţurcanu[1], D. Mârţu[2], E. Dalhoff[3], A.W. Gummer[3]
Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi
1 Clinica ORL
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Spitalul Clinic de Recuperare
2 Clinica ORL
Universitatea „Eberhard-Karl" Tübingen
Departamentul de Otorinolaringologie
3 Centrul de Cercetare a Auzului

LASER DOPPLER VIBROMETRY: A NEW TOOL FOR DIAGNOSING HEARING LOSS WITH AN INTACT EARDRUM (Abstract): The diagnosis of hearing loss with an intact eardrum frequently requires an entire battery of hearing tests, without the guarantee of an exact diagnosis. The techniques frequently provide only orientation for it, without establishing the site of the lesion and the etiology of the hearing loss. Laser Doppler vibrometry is a new technique, which has recently proved capable, of partially resolving this problem. The method is based on the study of the sound-induced vibration of the eardrum in humans in vivo, using a laser Doppler vibrometer. The method proved to be useful in the diagnosis of the pathology of the middle ear sound transmission system, avoiding the need for exploratory tympanotomy. Called "laseraudiometry", the method promises to become a new diagnostic tool for hearing impairment. **Key words**: HEARING LOSS, LASER DOPPLER VIBROMETRY, LASER-AUDIOMETRY, OSSICULAR CHAIN PATHOLOGY

Hipoacuzia cu timpan închis ocupă în marea familie a hipoacuziei ponderea cea mai mare şi reprezintă simptomul principal într-un număr mare de afecţiuni ale analizatorului acustic. Diagnosticarea ei este însă dificilă şi presupune investigaţii minuţioase, ponderea cea mai mare ocupând-o testele audiologice. Există astăzi un număr mare de explorări audiometrice capabile să orienteze diagnosticul, dar nu şi să stabilească cu exactitate sediul leziunii şi etiologia hipoacuziei, lucru deosebit de important în managementul corect al acesteia.

Studierea vibraţiei membranei timpanice cu laser Doppler vibrometrul a adus, în ultimii 10 ani, o contribuţie importantă la diagnosticul hipoacuziei de transmisie produsă de leziuni ale lanţului osicular. Pentru această patologie a urechii medii, testele audiometrice clasice nu permit un diagnostic pozitiv, singura explorare capabilă să stabilească diagnosticul fiind timpanotomia exploratorie. Evaluarea vibraţiei membranei timpanice cu laser Doppler vibrometrul a dovedit o abilitate remarcabilă în precizarea sediului leziunii şi a permis astfel diagnosticul diferenţial de fineţe al unor afecţiuni ale aparatului de transmisie al sunetului.

În afară de aceasta, este posibil ca laser

Doppler vibrometrul să devină un instrument de diagnostic la fel de util pentru depistarea patologiei cohleare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost testate 118 urechi - 90 normale şi 28 cu hipoacuzie de transmisie: cu otospongioză 19, cu fixarea capului ciocanului 5 şi cu nicovala luxată 4 cazuri.

LASER DOPPLER VIBROMETRIA - GENERALITĂŢI ŞI PRINCIPIU DE FUNCŢIONARE

Laser Doppler vibrometria (LDV) sau laser Doppler interferometria reprezintă o metodă optică sensibilă, non-contact pentru măsurarea vibraţiei submicroscopice a obiectelor, atât macroscopice, cât şi microscopice.

Utilizată iniţial numai în cercetare, metoda s-a răspândit extrem de mult în ultimii 20 de ani, ajungând să aibă numeroase aplicaţii în industrie, cercetare, telecomunicaţii, artă, medicină.

În domeniul cercetării auzului LDV şi-a găsit o largă aplicabilitate din cauza faptului că funcţionarea urechii se bazează pe vibraţii iar structurile urechii au dimensiuni mici şi sunt puţin accesibile. Astfel, LDV a fost utilizată pentru investigarea mecanicii urechii interne şi medii (1), iar în ultimii ani s-a dovedit a avea utilitate şi în practica clinică. Aplicaţia sa clinică a primit numele de laseraudiometrie, tocmai pentru a sublinia rolul său în diagnosticul patologiei aparatului de transmisie a urechii medii.

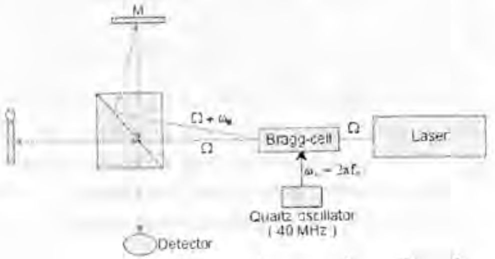


Fig. 1. Schema de funcţionare a laser Doppler vibrometrului

Principiul laser Doppler vibrometriei

LDV permite măsurarea vitezei şi/sau amplitudinii vibraţiei obiectelor cu ajutorul laser Doppler vibrometrului. Acesta se bazează pe principiul detecţiei translării Doppler a frecvenţei unei raze coerente de laser, care este reflectată de pe o arie mică a unui obiect aflat în vibraţie (fig. 1). Laser Doppler vibrometrul utilizează deci:

- laserul - ca "instrument" de masură non-contact
- efectul Doppler - ca metodă de detectare a vibraţiei
- interferometria - ca metodă de decodificare a informaţiei obţinute.

Un laser Doppler vibrometru are în componenţă :

- un laser : He-Ne
- un interferometru : heterodin sau homodin
- instrumente de procesare a semnalului

Laser Doppler vibrometrul focalizează raza laser, având un spot de ordinul micrometrilor, pe ţinta în mişcare. Obiectul aflat în vibraţie reflectă lumina laser, a cărei frecvenţă suferă o translare conform efectului Doppler:

$\Delta f = 2v/\lambda = 2\ d\ \omega/\lambda$

unde : v = viteza obiectului în mişcare

λ = lungimea de undă a razei

d = amplitudinea vibraţiei

ω = viteza angulară

După cum se poate observa din formulă, semnalul este proporţional cu viteza obiectului în mişcare, iar amplitudinea *d* se poate calcula direct. Din nefericire efectul Doppler nu poate da informaţii cantitative asupra translării frecvenţei şi a fazei undei laser. De aceea, pentru a putea determina modificarea frecvenţei şi fazei razei laser ce se întoarce de la obiectul în mişcare (respectiv a vitezei/amplitudinii vibraţiei obiectului), aceasta trebuie comparată cu o lungime de undă cunoscută. Acest lucru se face cu ajutorul unui interferometru optic (cel mai frecvent heterodin). Interferometrul permite divizarea razei ce provine de la laser, cu ajutorul unui divizor de raze, în 2 raze: raza de măsurare şi raza de referinţă. Raza de măsurare este direcţionată către obiectul aflat în mişcare, iar raza de referinţă este trecută printr-un modulator optic, numit celula Bragg, pentru a fi modulat la o frecvenţă cunoscută, de ex. 40 MHz. Ulterior, raza de măsurare reflectată de obiectul în mişcare şi raza de referinţă modulată la 40 MHz sunt direcţionate spre un al treilea divizor, unde sunt recombinate. Interferenţa celor 2 raze produce o modulare a intensităţii luminii I(t), exprimată prin formula:

$I(t) = IRIMR + 2K\sqrt{IRISR}\cos(2\pi[fB-fD]t + \Phi)$

unde IR = intensitatea razei de referinţă

IM = intensitatea razei de măsurat

K = coeficientul de mixare eficientă

R = reflectivitatea efectivă a suprafeţei

fD = frecvenţa Doppler

fB = frecvenţa reală a obiectului

Φ = diferenţa de fază între cele 2 raze, de referinţă şi de măsurat.

Raza rezultată prin recombinare este prezentată apoi unui fotodetector (fotodiodă), care transformă intensitatea razei rezultante în voltaj. Voltajul constituie semnalul de ieşire al interferometrului şi este dirijat către o unitate de control pentru decodare.

Există mai multe tipuri de laser Doppler vibrometre, din acestea numai 2 fiind adaptate pentru investigarea clinică a urechii:

- laser Doppler vibrometru cu măsurare într-un singur punct;
- scanning laser Doppler vibrometru, care scanează suprafaţa membranei timpanice.

LASERAUDIOMETRIA

După studierea modului de vibraţie a membranei timpanice (MT) şi explorarea funcţiei urechii medii la animale (2,3,4, 5,6,7) şi preparate de os temporal uman (8,9,10,11), LDV a fost introdus pentru studiul "in vivo" a vibraţiei membranei timpanice la om. Acest lucru a fost efectuat pentru prima oară în 1993 în SUA (12) şi a arătat că LDV poate fi deosebit de util în diagnosticarea cu precizie a patologiei de lanţ osicular. De atunci au mai fost efectuate şi alte studii în SUA (13,14,15,16,17), Germania (18,19,20,21,22) şi Elveţia (23) cu scopul de a se stabili potenţialul diagnostic al LDV în sfera clinică. Toate aceste studii au demonstrat până în prezent, utilitatea LDV în diagnosticul hipoacuziei cu timpan închis, rezultatele obţinute de diverse grupuri de cercetare fiind asemănătoare, în ciuda design-ului diferit al studiilor şi al utilizării unor tipuri diferite de laser Doppler vibrometre.

Această aplicaţie a laser Doppler vibrometriei în studiul hipoacuziei cu timpan închis a primit ulterior numele de "laser-audiometrie" (19), pentru a sublinia utilitatea sa în practica clinică.

Laseraudiometria s-a dovedit astfel a fi utilă în următoarele situaţii:

- Diagnosticarea patologiei de lanţ osicular
- Analiza preoperatorie, intraoperatorie şi postoperatorie în chirurgia reconstructivă a urechii medii

Tehnica efectuării laseraudiometriei

Laseraudiometria a presupus adaptarea unui laser Doppler vibrometru la un otomicroscop obişnuit şi efectuarea măsurătorilor vibraţiei membranei timpanice secundare stimulării sonore.

Raza laser a vibrometrului a fost dirijată şi focalizată prin intermediul lentilelor otomicroscopului pe membrana timpanică, respectiv pe umbo. Accesul la membrana timpanică a fost asigurat prin intermediul unui specul auditiv special conceput, ca să permită şi adaptarea unui difuzor pentru prezentarea stimulului sonor, precum şi a unui microfon-sondă cu tub subţire de silicon pentru măsurarea presiunii sonore la nivelul membranei timpanice (fig. 2).

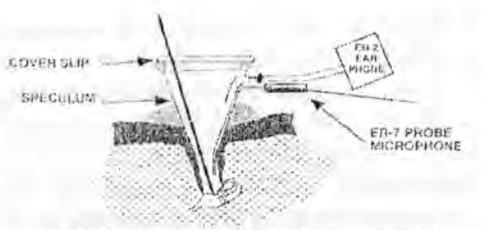


Fig. 2. Schema sistemului de prezentare a sunetului şi razei laser (după Goode et al.)

Microfonul sondă a fost dirijat până la o distanţă mai mică de 4 mm de membrana timpanică, astfel încât presiunea sonoră la nivelul membranei timpanice să aibă un spectru cât mai plat. Unii autori au preferat dirijarea razei laser şi efectuarea măsurătorilor în sistem închis, prin acoperirea orificiului extern al speculului cu o lamă de sticlă (fig. 2) şi izolarea meatului auditiv de mediul înconjurător cu diverse substanţe (12,14,16,17), în timp ce alţii au preferat efectuarea măsurătorilor cu un sistem deschis (18,19,20,22,23) (adică cu orificiul extern al speculului neacoperit). Speculul auricular special a fost fixat în meatul auditiv al pacientului fie prin intermediul unor benzi elastice fixate pe cap, fie prin intermediul materialului folosit pentru modelarea olivei protezelor auditive.

Deoarece locul de măsurare cel mai bun la nivelul membranei timpanice s-a dovedit a fi umbo (3,23), acesta a fost ales ca punct de măsurare de către majoritatea autorilor (18,19,20,22, 23). Din cauză că nu toţi autorii au avut un sistem de măsurare suficient de sensibil pentru a măsura direct pe umbo (aşa cum au procedat Rodriguez Jorge (18, 19,20) şi Huber (23)), a fost utilizată de către alţi autori o bucăţică de folie reflectorizantă (0,5-0,75 mm) aplicată pe umbo (Goode (12,14)) sau s-a preferat efectuarea măsurătorilor la nivelul vârfului triunghiului luminos, în punctul cel mai apropiat de umbo (Rosowski (16), Whittemore (17)). Totuşi, măsurătorile la nivelul vârfului triunghiului luminos au avut dezavantajul de a fi influenţate de modurile laterale de vibraţie a membranei timpanice (vibraţii cu faze diferite ale unor regiuni din membrana timpanică, ca urmare a descompunerii vibraţiei unitare a timpanului, peste frecvenţa de 1000 Hz, în mai multe centre de vibraţie cu faze diferite).

Deoarece fiecare autor a folosit un model diferit de laser Doppler vibrometru, obţinerea rapidă a măsurătorilor a necesitat la unii autori aplicarea de folie reflectorizantă pe umbo (0,5-0,75 mm) (12,14) sau măsurarea la vârful triunghiului luminos (16,17), în timp ce la alţii măsurătorile au fost posibile direct pe umbo, fără ajutorul materialului reflectorizant (13,18,19,20,22,23).

Stimularea sonoră a fost efectuată cu un multiton (MT), adică cu un complex de tonuri pure având un număr prestabilit de frecvenţe pe octavă şi o gamă frecvenţială diferită, în funcţie de autor ; astfel Rodriguez Jorge (18,19,20) a utilizat stimulul cel mai complex (cu o gamă frecvenţială cuprinsă între 50-20000 Hz şi cu 27,3 frecvenţe/ octavă), în timp ce Rosowski (16) şi Whittemore (17) au preferat un stimul mai simplu (9 frecvenţe, între 300-6000 Hz). Intensitatea sonoră a fost cuprinsă între 60-90 dB SPL/punct de frecvenţa. Multitonul, ca stimul, a fost preferat tonului pur simplu, pentru că oferă un răspuns pe o gamă mai largă de frecvenţe şi zgomotului alb, pentru că oferă mai puţină energie sonoră de input. Din această cauză, multitonul permite o caracterizare amplă a funcţionării urechii într-un timp scurt.

Pacientul a fost plasat în poziţie şezândă într-un scaun pentru explorare ORL sau în decubit dorsal pe un pat de explorare ORL, cu speculul special fixat în ureche, timp de câteva minute până la max. 30 min. cât a durat explorarea.

Statusul auditiv al fiecărui pacient a fost stabilit înaintea măsurătorilor LDV cu ajutorul explorărilor audiologice (audiograma tonală liminară, timpanometrie, reflex stapedian, otoemisiuni acustice, potenţiale acustice evocate de trunchi cerebral), iar în cazul afecţiunilor urechii medii tipul exact al leziunii a fost stabilit prin timpanotomie exploratorie.

Prezentarea grafică a rezultatelor s-a efectuat sub forma viteză/amplitudine versus frecvenţă, din care s-a putut apoi calcula impedanţa acustică de input a urechii sau funcţia de transfer a vitezei umbo.

REZULTATE

Rezultatele laseraudiometriei sunt prezentate grafic, având pe abscisă frecvenţele şi pe ordonată fie amplitudinea vibraţiei, fie viteza acesteia. Curbele obţinute au aspect diferit la subiecţii normali faţă de cei cu patologie de ureche medie (fig. 3 şi fig. 4).

Subiecţii normali

Pentru subiecţii normali, curba amplitudinii vibraţiei umbo la stimularea sonoră cu 60 dB SPL/frecvenţa poate fi observată în figura 3.

Curba, având un aspect descendent, prezintă :

- 2 platouri : primul cuprins între 0,1-1 kHz, cu amplitudinea vibraţiei de aproximativ 1 nm, iar cel de-al doilea cuprins între 1,5-3 kHz, cu amplitudinea de aproximativ 0,3-0,4 nm.
- 2 porţiuni descendente : prima între 1-1,5 kHz, iar cea de-a doua peste 3 kHz, fiecare din ele cu o pantă descendentă, având o înclinaţie de 12 dB/octavă.
- 2 rezonanţe : prima la 0,9-1,2 kHz (dată de urechea medie), iar a doua la 3 kHz (dată de porţiunea periferică a membranei timpanice).

Nu s-au constatat diferenţe în amplitudinea vibraţiei între cele 2 urechi la acelaşi subiect cu auz normal bilateral, dar s-au constatat diferenţe între sexe, şi anume o amplitudine a vibraţiei mai mare pe frecvenţele înalte la femei, ceea ce ar putea explica OAE mai bune la femei.

Deşi studiile timpanometrice (la 220 Hz şi cea multifrecvenţială) au demonstrat scăderea complianţei şi modificarea rezonanţei urechii medii odată cu vârsta, măsurarea vibraţiei membranei timpanice cu LDV a arătat diferenţe mici între tineri şi vârstnici (17).

Fixarea lanţului osicular

Fixarea lanţului osicular poate interesa fie scăriţa (otoscleroza), fie capul ciocanului. Din nefericire testele audiologice clasice nu pot asigura un diagnostic diferenţial, diagnosticul pozitiv fiind stabilit prin timpanotomie exploratorie. Laseraudiometria şi-a dovedit eficacitatea realizând un diagnostic pozitiv şi diferenţial între aceste afecţiuni fără a mai fi nevoie de explorarea chirurgicală.

Otoscleroza, prin fixarea scăriţei în fereastra ovală, duce la scăderea amplitudinii vibraţiei umbo pe frecvenţele joase, la o deplasare a primei frecvenţe de rezonanţă spre 2 kHz20 (fig. 4) şi la unghiuri ale fazei mai negative decât media normalului pentru frecvenţele joase (16). Deşi amplitudinea vibraţiei este mai mică decât media normalului cu un factor de 1,5 (3 dB), ea se situeaza totuşi în limitele normale.

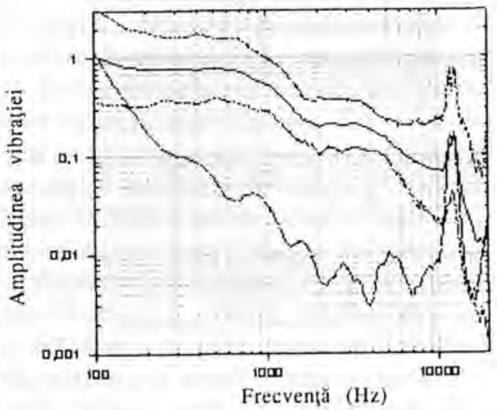


Fig. 3. Amplitudinea vibraţiei umbo pentru o stimulare sonoră cu multiton având 60dB SPL / frecvenţa, măsurata la 22 subiecţi cu auz normal (după Tielemans) : — valoarea medie a amplitudinii vibraţiei ; ··· limita superioară şi inferioară a amplitudinii vibraţiei la subiecţi cu auz normal (95% interval de confidenţă) ; — nivelul zgomotului din sistemul de măsurare

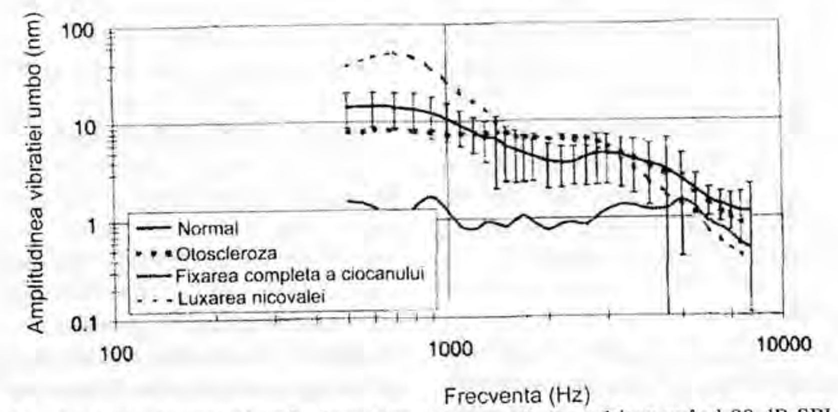


Fig. 4. Amplitudinea deplasării umbo la o stimulare sonoră cu multiton având 80 dB SPL /frecvenţă, pentru subiecţi normali şi pacienţi cu hipoacuzie de transmisie (n=118 urechi testate, din care normale=90, otoscleroză=19, fixarea totală a ciocanului în epitimpan=5 şi luxarea nicovalei=4) (adaptat după Huber et al.)

Fixarea capului ciocanului se traduce printr-o scădere a amplitudinii vibraţiei umbo, fie pe toate frecvenţele (aprox. 1/10 din valoarea medie) când fixarea este totală, fie numai pe frecvenţele joase când fixarea este parţială (vezi fig. 4) şi prin unghiuri ale fazei mai negative decât normalul (23, 16).

Întreruperea lanţului osicular

Întreruperea lanţului osicular, traumatic sau în urma unui proces infecţios cu liza osoasă, duce la apariţia unei hipoacuzii de trasmisie şi a unei curbe timpanometrice tip AD, nu neapărat caracteristice acestei afecţiuni. Laseraudiometria arată o creştere significant mai mare a amplitudinii vibraţiei pe frecvenţele joase şi medii, până la 3-4 kHz şi o scădere a amplitudinii vibraţiei pe frecvenţele înalte, precum şi o deplasare a primei frecvenţe de rezonanţă spre 0,5 kHz (23). Unghiul fazei a fost mai pozitiv decât media normalului, dar în general a rămas în limitele normalului (16).

Măsurarea vibraţiei membranei timpanice poststapedectomie

S-a constatat că LDV nu este util numai în diagnosticul patologiei de lanţ osicular, ci şi în chirurgia reconstructivă a urechii medii. S-au efectuat astfel măsurători atât în faza preoperatorie, cât şi intraoperator şi postoperator. Preoperator LDV a fost utilizată pentru evaluarea patologiei existente preoperator, intraoperator pentru decelarea fixărilor minore ale scăriţei, iar postoperator pentru evaluarea rezultatelor timpanoplastiei. Cercetările efectuate până în prezent au reuşit să stabilească curba corespunzatoare măsurătorilor poststapedectomie. Aceasta s-a situat, în ceea ce priveşte amplitudinea şi faza, într-o poziţie intermediară faţă de valorile obţinute de la subiecţi normali şi de cele obţinute de la pacienţii cu întrerupere de lanţ osicular (16).

Măsurarea vibraţiei membranei timpanice la pacienţi cu dehiscenţa canalului semicircular superior

La pacienţii cu dehiscenţa canalului semicircular superior s-a constatat prezenţa unei hipoacuzii de transmisie asociată sau nu cu fenomene vestibulare. Aceasta a fost investigată şi prin laseraudiometrie, obţinându-se valori cu amplitudinea şi faza situate între media valorilor obţinute de la subiecţi normali şi media valorilor de la pacienţi cu întrerupere de lanţ osicular (24).

DISCUŢII

Diversele studii efectuate până în prezent având ca subiecţi pacienţi cu hipoacuzie cu timpan închis au evidenţiat utilitatea laser Doppler vibrometriei în diagnosticarea exactă a unor afecţiuni ale urechii medii. Toate aceste studii au demonstrat că LDV este o metodă rapidă, sensibilă şi care testează urechea medie în condiţii mai apropiate de starea fiziologică decât timpanometria şi măsurătorile reflectanţei. Deşi prezintă avantaje evidente, metoda nu a intrat încă în practica clinică curentă din cauza lipsei unui consens în ceea ce priveşte metodologia explorării, din cauza costului ridicat al aparaturii şi din cauza dificultăţii efectuării explorării, ce necesită personal specializat. Lipsa unui consens în ceea ce priveşte tehnica de efectuare a dus la rezultate uşor diferite între autori. Astfel, curbele obţinute de la subiecţii normali au avut amplitudini diferite, chiar dacă caracteristicile generale ale curbelor au fost aceleaşi (14,23,19,22). Goode (14) de exemplu, a obţinut valori medii cu cel puţin 10 dB mai mari decât Rodriguez (19) şi Tielemans (22), iar Huber (23) a obţinut chiar valori mai înalte. Însuşi autorii nu au putut rezolva această discrepanţă, care a fost pusă pe seama sistemului sonor diferit (câmp sonor diferit prin specul închis sau deschis, poziţia microfonului etc.). O altă cauză care ar putea produce variabilitate între măsurători este şi punctul în care s-a efectuat măsurarea. Astfel, unii autori (13,16,17) au efectuat măsurătorile la vârful triunghiului luminos, în punctul cel mai apropiat de umbo şi au obţinut diferenţe semnificative statistic în amplitudinea vitezei vibraţiei la frecvenţe înalte. De altfel, măsurarea vitezei vibraţiei membranei timpanice la pisici (3) în acelaşi punct, a arătat că amplitudinea deplasării la frecvenţe sub 3000 Hz este cu 20% mai mare decât cea măsurată la nivelul umbo, în timp ce diferenţele la frecvenţe peste 3000 Hz sunt şi mai mari, respectiv cu un factor de 3-7. Aceasta demonstrează că umbo este punctul cel mai indicat pentru măsurarea vitezei vibraţiei membranei timpanice în vederea efectuării diagnosticului unei patologii auriculare.

Pentru subiecţii normali există şi o mare variabilitate interindividuală, care nu mai poate fi pusă pe seama designului diferit al studiilor, aceasta fiind observată de fiecare autor în parte. Variaţia interindividuală a fost estimată ca fiind un factor de 3-6 (10-15 dB). Goode (14) a arătat că eliminarea subiecţilor cu modificări ale membranei timpanice (cicatrici, timpanoscleroză etc.), în ciuda unui prag auditiv normal audiometric, a dus la scăderea variabilităţii interindividuale şi a presupus că corelaţia între deplasarea umbo la o frecvenţă dată şi pragul auditiv la acea frecvenţă ar trebui să fie pozitiv. Analizele statistice efectuate de Whittemore (17) pe un număr de 56 urechi cu auz normal, nu a arătat însă existenţa unei corelaţii semnificative statistic între pragul auditiv audiometric (pe cale aeriană) la o frecvenţă dată şi viteza vibraţiei umbo la aceeaşi frecvenţă. Variabilitatea interindividuală a vitezei vibraţiei membranei timpanice a fost pusă, de cei mai mulţi autori, pe seama variabilităţii interindividuale a funcţiei de transfer a urechii medii.

Este deja bine cunoscut că deplasarea umbo în urma stimulării sonore depinde de impedanţa urechii medii şi de impedanţa cohleară. Orice modificare în impedanţa urechii medii şi în impedanţa cohleară ar trebui să fie observabilă în măsurătorile LDV efectuate la nivelul membranei timpanice. Astfel, patologia lanţului osicular modifică impedanţa urechii medii, lucru care se reflectă destul de clar în măsurarea LDV a vitezei vibraţiei la nivelul umbo. Astfel, fixarea lanţului osicular duce la creşterea rigidităţii acestuia şi implicit la creşterea impedanţei pe frecvenţele joase. Acest lucru a fost evident în cazurile cu fixarea incudo-maleolară în epitimpan, în care amplitudinea vibraţiei măsurată cu LDV a fost mai mică decât media normalului cu un factor de 3-10 (10-20 dB), în timp ce unghiurile fazei au fost mai negative decât la normali (16). În schimb, în otoscleroză, deşi intervine acelaşi mecanism, amplitudinea vibraţiei umbo măsurată cu LDV este mai mică cu numai un factor de 1,5 (3 dB) faţă de media normalului, încadrându-se astfel în limitele normale. Faptul că modificarea rigidităţii lanţului osicular secundară otosclerozei are o expresie mai slabă în modificarea vibraţiei membranei timpanice s-ar putea datora acţiunii articulaţiei incudo-stapediene şi incudo-maleolare, care prin complianţa lor permit vibraţii ale membranei timpanice aproape de normal (16). Acest lucru face ca diagnosticarea otosclerozei să fie mai dificilă şi să necesite deocamdată concursul celorlalte explorări audiologice. Este posibil ca în viitor analiza amănunţită a modificărilor fazei sau a aspectului curbei să evidenţieze diferenţe semnificative şi să permită diagnosticul cert al otosclerozei numai prin LDV.

Întreruperea lanţului osicular (parţială sau totală) a avut ca rezultat scăderea rigidităţii urechii medii prin decuplarea impedanţei cochleare. Ca urmare a crescut amplitudinea vibraţiei umbo pe frecvenţe joase (< 1000 Hz), dar a scăzut amplitudinea vibraţiei pe frecvenţe înalte16, lucru care nu a putut fi încă explicat; unii autori au opinat că scăderea amplitudinii vibraţiei pe frecvenţe înalte s-ar datora modificării masei, în timp ce alţii au pus acest lucru pe seama modului de vibraţie al membranei timpanice la aceste frecvenţe.

Decuplarea impedanţei cochleare este cauza aspectului curbelor LDV şi în cazurile poststapedectomie, precum şi la pacienţii cu dehiscenţa canalului semicircular superior. În ambele situatii s-au observat amplitudini ale vibraţiei situate între cele corespunzând normalului şi cele corespunzând întreruperii osiculare.

Măsurători postoperatorii, exceptând cazurile poststapedectomie, au fost efectuate şi într-un număr redus de cazuri cu timpanoplastie. Acestea au permis evaluarea adaptării protezei în urechea medie, o adaptare bună arătând curbe ale vibraţiei membranei timpanice aproape de normal, iar pe audiogramă o recuperare foarte bună (14). Cercetarea pe scară largă a vibraţiei membranei timpanice după chirurgia reconstructivă a urechii medii ar putea explica cauzele eşecurilor timpanoplastiei şi stapedectomiei în unele cazuri (proteză prea scurtă, cuplarea slabă a protezei la membrana timpanică, luxarea protezei, etc.).

Deşi LDV s-a dovedit a fi o metodă cu potenţial diagnostic mare pentru leziunile urechii medii, ea ar putea fi îmbunătăţită prin găsirea unei metodologii comune de efectuare a explorării şi printr-o metodă mai bună de analiză a datelor (care să ia în considerare, pe lângă amplitudinea/viteza vibraţiei membranei timpanice, şi modificările de fază, aspectul curbei, raportul între principalele componente ale curbei etc.) Rezolvarea acestor inconveniente ar putea impune metoda ca explorare audiologică standard în practica clinică curentă.

Diagnosticarea hipoacuziei neurosenzoriale cu ajutorul LDV nu a înregistrat, până în prezent, acelaşi succes ca diagnosticarea patologiei lanţului osicular. Deşi Rodriguez Jorge (19,20) a arătat că între curba impedanţei de input a urechii şi curba ANSI a audiogramei unor pacienţi cu hipoacuzie neurosenzorială există similitudini, acest lucru nu a fost confirmat de ceilalţi autori (23,16,17). Mai mult, majoritatea autorilor (23,16,17) au arătat că nu există diferenţe semnificative între aspectul curbei LDV la normali faţă de pacienţii cu hipoacuzie neurosenzorială. Totuşi, după cum am văzut, impedanţa de input a urechii are în componenţă şi impedanţa cochleară, care se presupune că ar suferi modificări în condiţiile apariţiei unei hipoacuzii neurosenzoriale. Prin urmare, teoretic, această modificare ar trebui să fie observabilă în modul de vibraţie al membranei timpanice. Din păcate, laser Doppler vibrometrele disponibile până în prezent nu au fost suficient de sensibile ca să evidenţieze acest lucru.

CONCLUZII

Laser Doppler vibrometria este o metodă sensibilă de măsurare a vibraţiei submicroscopice a structurilor urechii medii şi interne. După măsurarea vibraţiei membranei timpanice la animale şi pe preparate de os temporal uman, LDV a putut fi adaptat, datorită evoluţiei tehnice din ultimii ani, la un microscop standard şi a permis măsurarea "*in vivo*" a vibraţiei membranei timpanice la om. Măsurătorile efectuate pe subiecţi cu auz normal şi fără patologie a urechii medii au permis stabilirea unei curbe standard de vibraţie a membranei timpanice la persoane sănătoase. Măsurătorile efectuate pe pacienţi cu hipoacuzie de conducere şi cu membrana timpanică intactă a arătat că LDV este o metodă extrem de utilă în diagnosticarea patologiei de lanţ osicular, fiind capabilă să stabilească sediul leziunii şi să facă diagnosticul diferenţial între diversele leziuni ale lanţului osicular, lucru imposibil până în prezent cu explorările audiologice standard. Aceasta elimină necesitatea timpanotomiei exploratorii pentru stabilirea diagnosticului pozitiv şi permite consilierea mai bună a pacientului, pregatirea preoperatorie adecvată şi eventual eliminarea eşecurilor postoperatorii. Măsurarea postoperatorie cu LDV a aceluiaşi pacient ar putea fi o metodă obiectivă de evaluare a rezultatelor chirurgicale.

Studierea vibraţiei membranei timpanice cu LDV la pacienţii cu hipoacuzie neurosenzorială nu a permis până în prezent diagnosticarea patologiei cohleare, dar cercetările continuă.

În concluzie, LDV promite să devină un instrument de diagnostic foarte util pentru medicul otorinolaringolog.

MULŢUMIRI

Acest articol a fost susţinut de : European Commission, Marie Curie Trainig Site, HEARING (QLG3-CT-2001-60009) şi de Wilhelm Schuler - Stiftung, Eberhard-Karls-University, Germania.

BIBLIOGRAFIE

1. Zahnert T. Laser in der Ohrforschung. *Laryngo-Rhino-Oto* 2003; 82 Suppl 1: 157-180.
2. Buunen TJF, Vlaming MSMG. Laser-Doppler velocity meter applied to tympanic membrane vibration in cat. *J Acoust Soc Am* 1981; 69: 744-750.
3. Decraemer WF, Khanna SM, Funnell WRJ. Interferometric measurement of the amplitude and phase of tympanic membrane vibrations in cat. *Hear Res* 1989; 38: 1-18.
4. Decraemer WF, Khanna SM, Funnell WRJ. Heterodyne interferometer measurements of the frequency response of the manubrium tip in cat. *Hear Res* 1990; 47: 205-218.
5. Decraemer WF, Khanna SM, Funnell WRJ. Malleus vibration mode changes with frequency. *Hear Res* 1991; 54: 305-318.
6. Overstreet EH III, Ruggero MA. Development of wide-band middle-ear transmission in the Mongolian gerbil. *J Acoust Soc Am* 2002; 111: 261-270.
7. Rosowski JJ, Ravicz ME, Teoh SW, Flandermeyer D. Measurements of middle-ear function in the Mongolian gerbil, a specialized mammalian ear. *Audio. Neurotol* 1999; 4: 129-136.
8. Aibara R, Welsh JT, Puria S, Goode RL. Human middle-ear sound transfer function and cochlear input impedance. *Hear Res* 2001; 152: 100-109.
9. Kurokawa H, Goode RL. Sound pressure gain produced by the human middle ear. *Am J Otol* 1995; 113: 349-355.

10. Vlaming MSMG, Feenstra L. Studies of the mechanics of the normal human middle ear. *Clin Otolaryngol* 1986 ; 11 : 353-363.
11. Voss SE, Rosowski JJ, Merchant SN, Peake WT. Acoustic response of the human middle ear. *Hear Res* 2000 ; 150 : 43-69.
12. Goode RL, Ball G, Nishihara S. Measurement of umbo vibration in human subjects – method and possible clinical applications. *Am J Otol* 1993 ; 14 : 247-251.
13. Dyer Jr. RK, Dormer KJ, Pineda M, Conley K, Saunders J, Dennis M. The hearing laser vibrometer : Initial clinical results. In : Rosowski JJ, Merchant SN editors. *The Function and Mechanics of Normal, Diseased and Reconstructed Middle Ears*. Hague : Kugler, 2000, 383-397.
14. Goode RL, Ball G, Nishihara S, Nakamura K. Laser Doppler vibrometer (LDV) – a new clinical tool for the otologist. *Am J Otol* 1996 ; 17 : 59-63.
15. Merchant SN, Whittemore KR, Poon B, Lee CY, Rosowski JR. Clinical measurements of tympanic membrane velocity using laser Doppler vibrometry. In : Rosowski JJ, Merchant SN editors. *The Function and Mechanics of Normal, Diseased and Reconstructed Middle Ears*. Hague : Kugler, 2000 ; 367-381.
16. Rosowski JJ, Mehta RP, Merchant SN. Diagnostic utility of Laser-Doppler vibrometry in conductive hearing loss with normal tympanic membrane. *Otol Neurotol* 2003 ; 24 : 165-175.
17. Whittemore KR, Merchant SN, Poon BB, Rosowski JJ. A normative study of tympanic membrane motion in humans using a laser Doppler vibrometer (LDV). *Hear Res* 2004 ; 187 : 85-104.
18. Rodriguez-Jorge J, Hemmert W, Burkhardt C, Zenner HP, Gummer AW. Laser interferometric vibration measurements of the middle ear in healthy humans. *SPIE 2628* 1995 ; 148-156.
19. Rodriguez-Jorge J, Zenner HP, Burkhardt C, Gummer AW. Laservibrometrie - ein Mittelohr- und Kochleaanalysator zur nicht-invasiven Untersuchung von Mittel- und Innenohrfunktionsstorungen. *HNO* 1997 ; 45 : 997-1007.
20. Rodriguez-Jorge J. Laserinterferometrische Charakterisierung des Schwingungsverhaltens des Trommelfells des gesunden und erkrankten Ohres beim Menschen (Teză de doctorat). MVK Medien Verlag Kohler, 2000.
21. Stasche N, Baker A, Foth HJ, Huthoff C, Hormann K. Laser-dopplervibrometrische Schwingungsmessungen am menschlichen Trommelfell nach Stapesfixierung. *Laryngorhinootologie* 1994 ; 73 : 353-357.
22. Tielemans JLMJ. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. Laserinterferometrische Messungen am Umbo von Horgesunden. Inaugural ; der Medizinischen Fakultat der Eberhard-Karls-Universitat zu Tuebingen 2001.
23. Huber AM, Schwab C, Linder T, Stoeckli SJ, Ferrazzini M, Dillier N, Fish U. Evaluation of eardrum laser Doppler interferometry as a diagnostic tool. *Laryngoscope* 2001 ; 111 : 501-507.
24. Rosowski JJ, Songer JE, Nakajima HH, Brinsko KM, Merchant SN. Clinical, experimental and theoretical investigations of the effect of superior semicircular canal dehiscence on hearing mechanism. *Otol Neurotol* 2004 ; 25 : 323-332.

CHIRURGIE **CAZURI CLINICE**

VOLATILE INDUCTION AND MAINTENANCE OF ANAESTHESIA (VIMA) WITH SEVOFLURANE FOR SURGICAL TREATMENT OF THE CHOANAL ATRESIA IN NEWBORN

Luminiţa Chiuţu[1], E. Georgescu[2], Elena Ioniţă[3], I. Osman[3],
R. Nemeş[2], Ana Maria Handabureac[1]
University of Medicine and Pharmacy Craiova
1 Intensive Care Unit
2 First Clinic of Surgery
3 Otolaryngology Clinic

VOLATILE INDUCTION AND MAINTENANCE OF ANAESTHESIA (VIMA) WITH SEVOFLURANE FOR SURGICAL TREATMENT OF THE CHOANAL ATRESIA IN NEWBORN (Abstract) : A solved case of bilateral choanal atresia in a 10 hour newborn allowed the authors to make some pathogenic, clinic and therapeutic considerations. The paper underlines the high severity of the disease, which imposes the need of a quick diagnosis and an emergency surgical procedure assuring the airway patency and proper ventilation. The transnasal endoscopic approach is the procedure of choice, being quick, safe, providing direct and excellent visualization of the nasal cavity and posterior choanae, and having less postoperative morbidity than other surgical procedures. It is also emphasized the need of general anaesthesia with VIMA technique, which covers all the requirements of the anaesthesia in newborn. **Key words** : CHOANAL ATRESIA, GENERAL ANAESTHESIA VIMA TECHNIQUE

Choanal atresia is an uncommon congenital anomaly, which consists of a bony, membranous, cartilaginous or mixed plate, obstructing one or both posterior nasal apertures. The unilateral atresia, life compatible, asymptomatic or generating minor respiratory disorders, is mostly discovered at the age of puberty or even later and benefits of the simple surgical treatment. On the other hand, the bilateral choanal atresia is a very severe congenital anomaly, which causes complete nasal obstruction in the newborn, with immediate onset of respiratory distress syndrome and possible death by asphyxia, unless emergency intervention assuring the airway patency and proper ventilation of the newborn. A solved case of bilateral choanal atresia allowed us to make pathogenic, clinic and therapeutic considerations.

CASE REPORT

M.P., a female newborn, aged 10 hours, was admitted as emergency with the diagnosis of bilateral choanal atresia, with severe respiratory distress syndrome.

The newborn comes from young, healthy genitors (mother 24, father 29), without significant pathological history. Mother had a normal pregnancy with abdominal delivery, without complications. The newborn was an eutrophic one (weight=3.500 g, length=52 cm), with APGAR score of 7.

Immediately after birth we noticed a respiratory distress syndrome, which soon became severe. When checking the upper airway patency we noticed that the exploring catheter enters only 1 cm in the right naris and 1.5 cm in the left naris.

With the suspicion of a bilateral choanal atresia the newborn was transferred into Ear Nose and Throat (ENT) Unit.

At the admittance the clinical exam showed : impossible nasal breath, collapsed nares, severe cyanosis, high respiratory effort with severe dyspnoea, chest retraction, severe bradycardia (heart arrest imminence), stirring. Physical examination revealed decreased breath sounds on the right thorax and their absence on the left side ; III degree holosistolic murmur.

Laboratory findings : blood glucose = 68 mg%, blood calcium = 8 mg%, Hemoglobin = 16.5 g%, Hematocrit = 51%, Leucocytes = 12,800/mm^3. Chest X-ray : low pneumatization of the left lung ; increase of the inferior heart arch convexity. CT : bilateral choanal atresia due to a mixed, membranous and bony plate, 1-2 mm thick and the narrowing of the bony nasal cavity. Nasal endoscopy : the narrowing of the posterior nasal cavities, the presence of a membranous-bony plate, which obstructs bilaterally the choanae.

The final diagnosis, established by clinical aspects, laboratory findings and imaging tests, was of bilateral choanal atresia, with severe respiratory distress syndrome, which imposed emergency surgical treatment. The operation, performed under general anesthesia consisted in the perforation of the choanae by endoscopic transnasal approach, with haemostasis "in situ" and stent placement through the newly created orifices. The operation lasted 15 minutes.

For general anaesthesia we chose the VIMA technique (volatile induction and maintenance of anaesthesia) with sevoflurane, performed according to the following protocol :

- preoperative preparation : with the newborn on the operating table, in supine position, we placed a Guedel pipe Nr. 5.5 in its mouth and started assisted ventilation with oxygen 100%, using a facial mask and Jackson Rees circuit. In the mean time we also placed a peripheral venous catheter 22 Gouge into the left cephalic vein, with an intravenous perfusion of glucose 5% 100 ml, Kalium chloride 7.4% 3 ml, calcium gluconat 10% 6 ml and atropine 0.02 mg/ Kg body weight.
- induction consisted in the administration of the sevoflurane in VIMA technique, using current volume method. This method consists in progressively increasing of the sevoflurane concentration, starting from 0.8% to 4%, with 0.5% - 1% at every 3-4 breathings in normal inspire regimen. A tracheal tube was placed after 5-6 minutes, using a fiberoptic Miller laryngoscope.

Maintenance of the anaesthesia consisted in the administration of sevoflurane 1.5% in assisted ventilation regimen. We also administered Fitomenadion 0.5 ml, Etamsilat 0.3 ml and Medocef 1.8 ml (from the dilution of 2 mg Medocef in 20 ml saline 0.9%). The blood pressure, heart rate and oxygen saturation were permanently monitored.

The awakening from anaesthesia was obtained by fast and graduate reducing of the sevoflurane concentration. After approximately 5 minutes, the child was awake, having stable vital functions, so that we decided extubation and her transfer into neonate intensive care unit.

DISCUSSION

The choanal atresia is a congenital anomaly of the skull base (1,2) consisting in the presence of a diaphragm with a membranous, cartilaginous, bony or mixed structure, which totally or partially obstructs the choanae.

It was first described by Johann Roederer in 1755 and the first successful surgical correction was performed by Ememert in 1854 (3).

It has an extremely rare incidence (1 : 8000-10000 live births), being unilateral (more frequent on the right side) or bilateral (2 : 1 ratio) (4), mainly involving females (female/ male ratio : 2/1).

Even if there is not enough data supporting a certain etiological factor, some intoxication, viral infection, heredosiphilis and some genetic factors may be involved (2,3,4).

The nasal cavities extend posteriorly during development under the influence of the posteriorly directed fusion of the palatal processes. Thinning of the membrane, which separates the nasal cavities from the oral cavity, occurs by the 38th day of development, the 2-layer membrane, consisting of nasal and oral epithelia, ruptures and forms the choanae (posterior nares). Failure of this rupture results in choanal atresia. Although these choanae are not in the same location as the definitive choanae, which are eventually located more posteriorly, the unexpectedly anterior extend of choanal atresia is explained (3).

There are four theories regarding the development of the choanal atresia (4) :

- persistence of a buccopharyngeal membrane from the foregut
- persistence of the nasobuccal membrane of Hochstetter - most commonly accepted theory
- the abnormal persistence or location of mesodermal adhesions in the choanal region
- a misdirection of mesodermal flow secondary to local genetic factors, better explains the popular theory of persistent nasobuccal membrane.

Morphologically it appears as a diaphragm, 2-12 mm thick, with a membranous, cartilaginous, bony or mixed structure ; it has an infundibular shape, being covered on both sides by normal mucosa. It is commonly associated with other congenital anomalies such as : nasal sinuses and ear trumpet atrophy, orbital atrophy, unilateral or bilateral facial paralysis, deafness, esophageal atresia, congenital heart disease. The most known is the CHARGE association (5), consisting of : choanal atresia, coloboma of the iris, choroids and/or microphthalmia, heart defects such as atrial septal defect and/or conotruncal lesions, retarded growth and development, genitourinary abnormalities (cryptochidism, microphallus and/ or hydronephrosis), ear defects with associated deafness (5,6,7,8).

There are two distinct anatomo-clinical forms, with different clinical picture, evolution, prognostic and therapeutical attitude :

1. the unilateral choanal atresia, life compatible, asymptomatic or generating minor respiratory symptoms is mostly discovered at the puberty age or even later, and benefits of simple surgical correction (5).

2. the bilateral choanal atresia, present at birth, is a major emergency because of an immediate severe respiratory distress syndrome, which leads to death by asphyxia without a quick restoration of normal nasal passage. It is due to the fact that in the first 4-6 weeks of life, the new born has an exclusive nasal type of breathing, adapted to sucking ; the posterior soft palate covers the oropharinx and the neonate's tongue is in close proximity with the hard and soft palate. This creates a vacuum and causes airway obstruction. With choanal atresia, when the infant has its mouth closed, it can not inspire and becomes cyanotic. When he cries, airflow occurs through the mouth and the cyanosis disappears. Mouth breathing becomes possible at around 4-6 weeks, due to a learned response and facial growth. Because of the severity of the life threatening disease, the obstetrician and pediatrician must have acute awareness of the diagnosis (5).

The diagnosis is tentatively made by failing to pass a latex catheter at least 32 mm through the anterior nares into oropharinx. A second test for functional patency is by holding thin wisp of cotton fibers in front of one nostril than the other, being sure the mouth is closed. Auscultation with the stethoscope is also helpful. Some have used methylene blue and assessed the passage into the nasopharynx (5).

Among the imaging tests, computed tomography is now the method of choice in the evaluation of the congenital choanal atresia ; it allows assessing the approximate thickness of the obstructive membrane and it also shows the presence and degree of narrowing and stenosis of the bony nasal cavity (3,5).

Once the diagnosis is made, steps must be taken to secure the newborn's airway and prevent respiratory distress and asphyxia. Under these circumstances, an oral airway of some sort must be implemented very early. An alternative method is a McGroven nipple (5), which is a large nipple with the end cut off, and an oral airway placed inside, tide circumferentially around the child's head to maintain its position in the mouth. An oral gastric tube must be placed for the child gavage feeding due to the fact that the child can not breathe while feeding. The tracheotomy is a controversial issue and most physicians conclude that there is never a need for such a drastic step in the initial management of infants with choanal atresia (3,5).

The ideal procedure for bilateral choanal atresia is the restoration of normal nasal passage, which prevents damage to growing structures important in facial development ; it is technically safe, requires short operative time and provides short hospitalization and convalescence. Among the technical procedures, the transnasal endoscopic approach (9,10,11,12) is the procedure of choice in infants, as it is quick, safe, avoids hard palate and alveolar arch growth retardation, provides direct and excellent visualization of the nasal cavity and posterior choanae and it is associated with less morbidity than the other procedures.

Although there were authors who considered that the operation in new-born can be performed without anaesthesia (13) or with a minimal local anaesthesia, nowadays, everybody agrees that the general anaesthesia is compulsory, given the following arguments :

- the pain perception and its impact on the vital functions are present ever since birth (14)
- the severe respiratory distress syndrome requires the controlled or assisted ventilation and a proper oxygenation
- cardiac arrhythmia due to hypoxia and/or possibly associated cardiovascular malformation must be controlled by the anesthesiologist
- a high intraoperative bleeding risk requires the airway protection by intubation
- the need to control the hydro-electrolytic and acid-basic imbalances occurred immediately after birth, due to the lack of oral hydration and to respiratory distress

Among all anesthetic techniques, the inhalation anaesthesia with sevoflurane using the VIMA technique covers all the requirements of the anaesthesia in newborn, as it offers both a mild and rapid induction, with the preservation of the spontaneous breathing and good haemodynamic stability, as well as a good and rapid awakening (15).

CONCLUSIONS

The bilateral choanal atresia is a very severe congenital anomaly, which leads to death as a result of the severe acute respiratory distress syndrome, unless emergency operation. The restoration of normal nasal passage by transnasal endoscopic approach is the most rapid, simple and safe surgical procedure. The volatile induction and maintenance of anaesthesia with sevoflurane covers all the requirements of the anaesthesia in newborn with such an airway anomaly.

REFERENCES

1. Gârbea Şt, Moga I. Imperforaţia coanală. In : Gârbea Şt, Moga I editors. *Rinologie*. Bucureşti : Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, 1985, 289-296.
2. Gârbea Şt, Dumitru AV, Firică D. Imperforaţia coanală. In : Gârbea Şt, Dumitru AV, Firică D editors. *Chirurgia ORL*. Bucureşti : Ed. Didactică şi Pedagogică, 1983, 319-321.
3. Brown OE, Burns DK, Smith TH, Rutledge JC. Bilateral posterior choanal atresia : a morphologic and histologic study, and computed tomographic correlation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1987 ; 13 : 125-142.
4. Brown OE, Pownell P, Manning SC. Choanal atresia : a new anatomic classification and clinical management applications. *Laryngoscope* 1996 ; 106 : 97-101.
5. Cozzi F, Steiner M, Rosati D et al. Clinical manifestations of choanal atresia in infancy. *J Pediatr Surg* 1988 ; 23 (3) : 203-206.
6. Asher BF. Airway complications in CHARGE association. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990 ; 116 : 594-595.
7. Duncan NO 3rd, Miller RH, Catlin FI. Choanal atresia and associated anomalies : the CHARGE association. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1988 ; 15 (2) : 129-135.
8. Harris J, Robert E, Kallen B. Epidemiology of Choanal atresia with special reference to the Charge association. *Pediatrics* 1997 ; 99 (3) : 363-367.
9. Van Den Abeele T, Francois M, Naray P. Transanal endoscopic treatment of choanal atresia without prolonged stenting. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 ; 128 (8) : 936-940.
10. Osguthorpe JD, Singleton GT, Adkins NJ. The surgical approach to bilateral choanal atresia. Analysis of 14 cases. *Arch Otolaryngol* 1982 : 108 (6) : 366-369.
11. Park AH, Brockenbourgh J, Stankiewicz J. Endoscopic versus traditional approaches to choanal atresia. *Otolaryngol Clin North Am* 2001 ; 39 (1) : 77-90.
12. Zifa T, Skinner JW. Endoscopic repair of unilateral choanal atresia with KTP laser : a one stage procedure. *J Laryngol Otol* 2001 ; 115 (4) : 286-288.
13. Lim EH, Tan S, Lim SL. Anesthesia for a neonate with perssistant buccopharingeal membrane and unilateral choanal atresia. *Pediatr Anesth* 2005 ; 15 (6) : 509-511.
14. Mitre C. Anestezia neonatală. In : *Particularităţi în Anestezia şi Terapia Intensivă Pediatrică*. Cluj Napoca : Ed. Medicală Universitară "Iuliu Haţieganu", 2003, 45-49.
15. Mitre C. Noţiuni de farmacologie. In : *Particularităţi în Anestezia şi Terapia Intensivă Pediatrică*. Cluj Napoca : Ed. Medicală Universitară "Iuliu Haţieganu", 2003, 13-15.

NOUTĂŢI

PET/CT ÎN DIAGNOSTICUL NEOPLASMULUI MAMAR

Tomografia prin emisie de pozitroni (PET) cu ^{18}F FDG este utilă în diagnosticul neoplaziilor, furnizând imagini metabolice, argumente anatomice de mare rezoluţie putând fi obţinute prin computer tomografie cu raze X (CT). Dar informaţiile diagnostice cele mai utile se obţin prin metoda combinată PET/CT, prin suprapunerea imaginilor metabolice, funcţionale, cu imaginile morfologice corespunzătoare. *Comparând statistic aceste metode* în diagnosticul neoplasmului mamar, pe un lot de 75 de paciente, studiul lui Tatsumi M et al demonstrează o creştere de peste 50% în indicele de confidenţă a diagnosticului (IDC) a metodei PET/CT faţă de metodele PET şi CT separat, demonstrând o acurateţe crescută a acestei metode în detecţia situsurilor maligne cu o captare crescută de ^{18}F FDG. (Tatsumi M, Cohade C, Mourtzikos KA, Fishman EK, Wahl RL. Initial experience with FDG-PET/CT in the evaluation of breast cancer. *Eur J Nucl Med Molec Imag* 2006 ; 33 (3) : 254-262).

Cipriana Ştefănescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

TUMORĂ GASTRICĂ STROMALĂ. PREZENTARE DE CAZ

R. Moldovanu[1], Cr. Lupaşcu[1], Cătălina Maria Moldovanu[2], G. Dimofte[1],
B. Ţuţuianu[3], E. Târcoveanu[1], Felicia Crumpei[4], D. Ferariu[5],
Laurrette Cozma[6], A. Vasilescu[1], V. Filip[1], N. Vlad[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Chirurgie "I. Tănăsescu - Vl. Buţureanu"
Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi
2 Clinica a III-a Medicală "I. Enescu"
3 Clinica ATI
4 Departamentul de Radiologie
5 Departamentul de Anatomie patologică
6 Laboratorul de Imunologie

GASTRIC STROMAL TUMOR. CASE REPORT (Abstract) : Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the gastro-intestinal tract and express the c-kit proto-oncogene protein (CD 117). We report herein a case of a 58 years old male with upper abdominal pain and anaemia. Preoperative endoscopic and barium meal exams showed a submucosal tumor in the gastric fornix. Endoscopic biopsy revealed spindle-shaped cells with elongated nuclei specific of GIST. We peformed a stapled resection of the gastric fornix associated with Hiss angle reconstruction. Postoperative histologcic exam revealed the same spindle-shape cells characteristic of GIST with 2-5 mitosis / 50HPF. Almost all of the cells showed immunoreactivity for c-kit, CD 34 and a Ki 67 labeling index of 30%. Postoperative course was uneventfull and after 3 month the patient has no reccurence. Conclusions : GIST are rare gastric tumors and are usually associated with bleeding and abdominal pain. The preoperative diagnosis is usually established by endoscopy with biopsy or endoscopic ultrasonography fine needle aspiration and barium meal exam. Only immunoreactivity is able to differentiate GIST from other mesenchymal tumors. Surgical resection is a safe and effective treatment. The chimiotherapy with tyrosine kinases competitive inhibitors (e.g. imatinib mesylate) is also recommended. **Key words** : GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS, GIST, STAPLED GASTRIC RESECTION

Tumorile stromale ale tractului digestiv (Gastro-Intestinal Stromal Tumors - GIST) au o incidenţă redusă. Clasic, erau denumite leiomioame, leiomioame epiteloide sau rabdoide, leiomiosarcoame etc., considerându-se că au origine din celule musculare netede. Prin studii de microscopie electronică şi imunohistochimie s-a demonstrat că GIST provin din celulele stem mezenchimale. Cea mai frecventă localizare este la nivelul stomacului şi a intestinului subţire. (1,2)

CAZ CLINIC

Pacientul P.G., în vârstă de 58 ani, s-a internat în Clinica a III-a Medicală Iaşi, în iulie 2005 pentru astenie fizică, dispnee de efort, lipotimie şi melenă. Examenul clinic şi probele de laborator evidenţiază un sindrom anemic (Hb = 8 g%, Ht = 21%) şi un IMC = 23 kg/m^2. Se efectuează endoscopie care decelează o tumoră ulcerată localizată la nivelul polului superior gastric

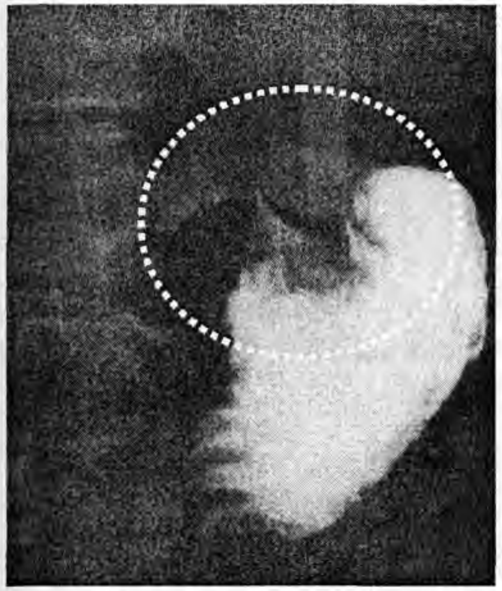


Fig. 1. Tranzit baritat eso-gastro-duodenal. Imagine lacunară la nivelul fornixului gastric

şi se recoltează probe pentru biopsie. Diagnosticul histopatologic este de GIST. Pacientului i se recomandă intervenţia chirurgicală.

Bolnavul se internează în Clinica I Chirurgie abia după 3 luni. Bilanţul biologic decelează o anemie moderată (Hb = 10 g%, Ht = 27%) şi un VSH de 23 mm/h. Pentru evaluarea extensiei leziunii se efectuează tranzit baritat eso-gastro-duodenal care evidenţiază prezenţa unei imagini lacunare cu semiton la nivelul fornixului gastric, la cca 2 - 3 cm de cardie (fig. 1). Ecografia abdominală şi radiografia toracică exclud metastazele.

Se intervine chirurgical prin abord laparoscopic ; explorarea evidenţiază o tumoră de aproximativ 6 cm la nivelul polului superior gastric. Mezourile infiltrate gras, ligamentul gastro-splenic scurt (mobilitate limitată a polului superior gastric) şi dimensiunile relativ mari ale tumorii împiedică disecţia şi se decide conversia cazului. Se practică laparotomie mediană xifo-ombilicală. Explorarea evidenţiază o tumoră de 6-7 cm, bine delimitată, localizată pe fornix, la aproximativ 2 cm de cardia. Pentru a o mobiliza, se pătrunde în cavitatea retrogastrică prin pars flacida a micului epiploon şi prin secţionarea ligamentului gastro-colic. Se scheletizează marea curbură prin secţionarea vaselor gastrice scurte, mobilizându-se astfel polul superior gastric. Se completează disecţia prin secţionarea peritoneului pre-esofagian şi a membranei eso-frenice. Se decide rezecţia fornixului; se aplică un stapler TA 90 de la unghiul Hiss până la marea curbură şi se rezecă fornixul cu tumora. Examenul extemporaneu din marginile de rezecţie nu evidenţiază prezenţa malignităţii. Se înfundă şirul de agrafe cu sutură continuă cu Vycril 2-0 şi se reface unghiul Hiss prin plicaturarea liniei de rezecţie - procedeu antireflux (fig. 2). Se realizează controlul hemo-

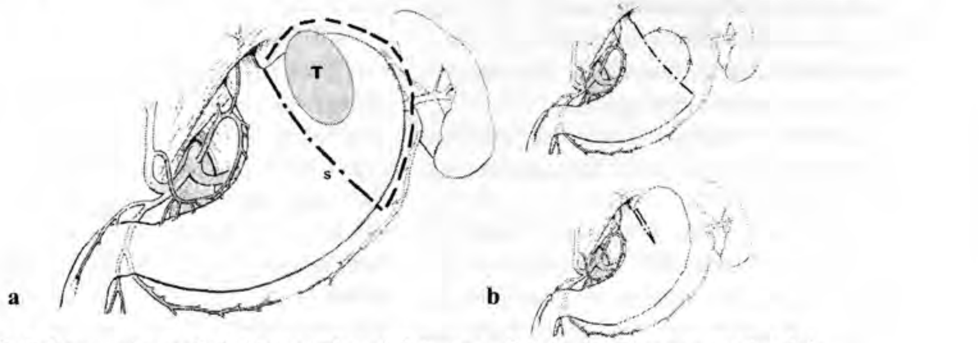


Fig. 2. Schema intervenţiei chirurgicale : a) T tumora, S linia de aplicare a staplerului ; b) refacerea unghiului Hiss

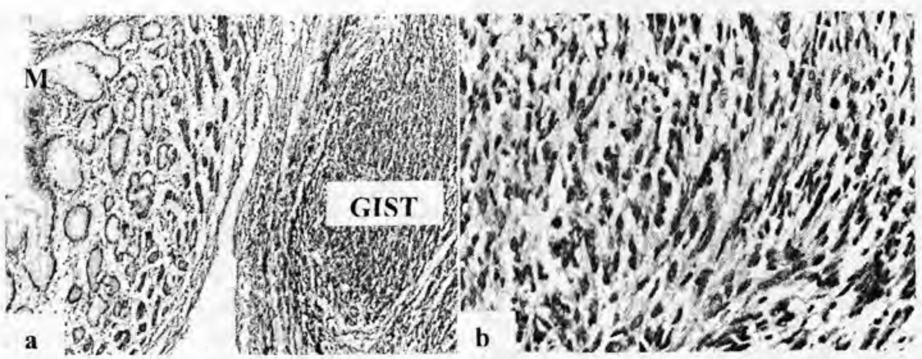


Fig. 3. Examen histo-patologice postoperator. a) proliferare în submucoasă, HE ob. x4 (M - mucoasa) b) proliferare tumorală fasciculară cu densitate celulară crescută, pleomorfism nuclear moderat şi 2 mitoze, HE, ob. x20

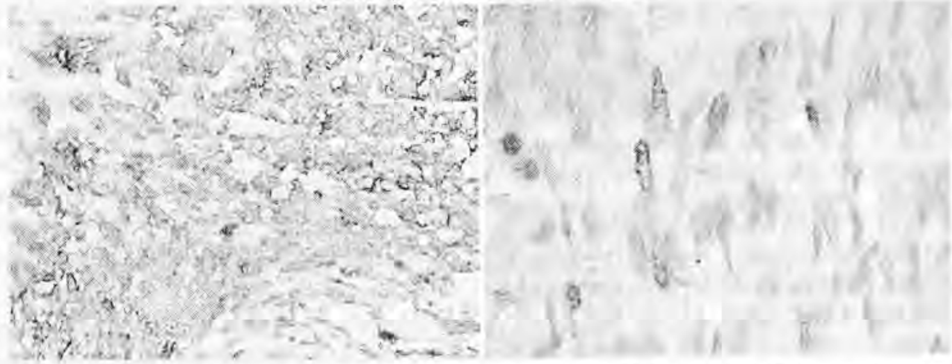


Fig. 4. Imunohistochimia. Prezenţa markerului c-Kit (stânga) şi a Ki-67 (dreapta)

stazei şi drenaj subfrenic stâng. Parietorafie în planuri anatomice. Examenul macroscopic al piesei de rezecţie evidenţiază o formaţiune tumorală de 5 cm, cu necroză centrală, rezecţia fiind efectuată la cca. 1,5 cm de tumoră.

Evoluţia postoperatorie este simplă, tranzitul baritat eso-gastric efectuat în a 5-a zi evidenţiind absenţa traiectelor fistuloase şi a refluxului gastro-esofagian.

Examenul histopatologic la parafină confirmă GIST, dar care are aspecte maligne (fig. 3) !

Imunohistochimia (Fig. 4) a confirmat prezenţa markerului CD 117, elemente vasculare cu densitate moderata CD34 pozitive (++) şi un index de proliferare tumorală Ki 67 de cca 30%.

Controlul clinic şi imagistic la 3 luni arată un rezultat foarte bun (creştere ponderală - IMC = 25,24 kg/m^2, normalizarea hemoglobinei, absenţa recidivei sau a metastazelor, absenţa refluxului gastro-esofagian). Pacientului i se recomandă chimioterapia şi dispensarizarea oncologică.

DISCUŢII

Tumorile stromale gastrointestinale sunt tumori mezenchimale care exprimă o protooncogenă cu activitate tirozin kinazică: c-kit (CD 117) (1,2). Acest marker este prezent în mod normal pe celulele Cajal, care reglează motilitatea intestinală (2). Prezenţa markerului CD 117 (c-kit) permite diferenţierea GIST de leiomioame (2). Aproximativ 60% din GIST exprimă şi markerul CD 34 (marker de proliferare endotelială) - ca şi în cazul pacientului nostru - dar semnificaţia acestuia este necunoscută (2).

Localizarea cea mai frecventă a GIST este la nivelul stomacului (60-70%) şi intestinului subţire (20-50%) (1,2).

GIST sunt mai frecvente la pacienţii de 50-70 ani şi există o asociere uşoară cu sexul masculin (2,3). Simptomatologia este nespecifică: durere, hemoragie digestivă, disfagie, scădere ponderală, iar în stadiile avansate, tumoră palpabilă (1,2,3). În cazul nostru, pacientul s-a internat pentru un sindrom anemic moderat, care a decompensat o afecţiune ischemică cardiacă.

Diagnosticul poate fi precizat prin explorări imagistice; endoscopia şi ecoendoscopia pot ridica suspiciunea de GIST în localizările gastro-duodenale; aspectul este de deformare / ridicare a mucoasei, asociată uneori cu ulceraţie şi sângerare (4). Tranzitul baritat eso-gastro-duodenal evidenţiază amprentarea lumenului digestiv şi prezenţa nişei, în formele ulcerate (1). Diagnosticul histologic preoperator poate fi precizat numai prin biopsie din ulceraţie, cum s-a realizat şi în cazul nostru (1) sau prin biopsie transparietală ghidată prin ecoendoscopie (5). Ecografia abdominală decelează eventualele adenopatii şi metastaze, iar în unele cazuri poate evidenţia formaţiunea „în cocardă" de la nivelul tubului digestiv. Computer tomografia şi IRM (imagistică prin rezonanţă magnetică) permite aprecierea topografică a tumorii, extensia extraluminală, adenopatiile şi metastazele (1,6).

Histo-patologic, GIST sunt tumori solide, relativ bine delimitate, cu dimensiuni variabile, iar pe secţiune sunt gri-albicioase, cu focare mixoide, chistice sau hemoragice (2). Microscopic, tumora stromală este alcătuită din numeroase celule fuziforme, dispuse uneori în palisadă. Aprecierea malignităţii GIST se realizează după următoarele criterii: prezenţa metastazelor (mai ales hepatice şi peritoneale), invazia loco-regională, dimensiunea tumorii (peste 5 cm), prezenţa necrozei şi mai ales numărul de mitoze pe câmp microscopic (peste 5 mitoze pe 50HPF - GIST malignă, factor de prognostic nefast) (2,7). De asemenea, există şi alte criterii microscopice de malignitate: pleomorfismul nuclear, raportul citoplasmă / nucleu, invazia mucoasei (1). Markerii imunohistochimici (Ki 67, CD 34) pot fi de asemenea folosiţi pentru aprecierea malignităţii şi a prognosticului.

Datorită dificultăţii precizării preoperatorii a malignităţii, tratamentul de elecţie al acestor tumori este rezecţia chirurgicală, asociată cu chimioterapie adjuvantă sau neoadjuvantă, cu inhibitori de tirozin kinază - imantinib (1,8). Jie et al. (7) şi Bucher et al. (8) consideră că numai rezecţia chirurgicală R0 oferă şansa vindecării. Totuşi, pentru GIST cu localizare gastrică, rezecţiile atipice în limite de siguranţă oncologică şi gastrectomiile subtotale sunt considerate suficiente, chiar în cazul GIST maligne (8). Intervenţiile de rezecţie gastrică pot fi efectuate pe cale laparoscopică sau clasică. Iwahashi et al. (10) consideră că rezecţia laparoscopică este recomandată pentru tumorile sub 50 mm. Tehnicile de rezecţie endoscopică (asistate eco-endoscopic) şi cele mixte (laparo-endoluminale) permit de asemenea, rezecţia în cazuri selectate (GIST şi alte tumori mezenchimale < 30 mm) (11,12). Hindmarsh et al. (13) raportează 30 de GIST cu localizare gastrică la care s-a intervenit laparoscopic: la 23 pacienţi operaţia a fost terminată laparoscopic, dar au existat 7 conversii (determinate de volumul tumorii, neidentificarea tumorii, aderenţe peritoneale şi hemoragie). În cazul prezentat, operaţia a început prin laparoscopie exploratorie, urmată de conversie (datorită aderenţelor peritumorale, localizării şi dimensiunilor tumorii) şi rezecţie de fornix.

Asocierea chimioterapiei adjuvante cu imatinib mesilate în doză variabilă (400 - 800 mg/zi) este recomandată de majoritatea autorilor, deoarece scade numărul recidivelor (1-15); de asemenea, chimioterapia este indicată şi în cazul tumorilor metastazate sau local avansate (inoperabile), rata de răspuns fiind de peste 50% (1).

CONCLUZII

GIST sunt tumori gastrice rare, dar pot reprezenta etiologia unei hemoragii digestive.

Precizarea diagnosticului se poate face numai prin endoscopie / eco-endoscopie cu biopsie din ulceraţie sau prin puncţie transparietală.

Diferenţierea de alte tumori mezenchimale se poate realiza numai prin imunohistochimie, iar aprecierea malignităţii, prin indexul mitotic.

Tratamentul de elecţie este cel chirurgical clasic sau laparoscopic (rezecţii în limite de siguranţă oncologică) asociat cu chimioterapie adjuvantă.

BIBLIOGRAFIE

1. Mehta MR, Sudheer VO, John AK et al. Spontaneous rupture of giant gastric stromal tumor into gastric lumen. *World J Surg Oncol* 2005 ; 3 : 11-15.
2. Geboes K. Gastro-Intestinal Stromal Tumors : clinical pathological review (dissertation). Dept of Pathology, K.U. Leuven, Belgium, 2002.
3. Kamimura H, Mochiki E, Kamiyama Y, Aihara R, Kimura H, Kuwano H. Gastrointestinal stromal tumor of the stomach : report of a case. *Hepatogastroenterol* 2005 ; 52 (64) : 1297-1300.
4. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N et al. Spurt bleeding from a calcificated gastrointestinal stromal tumor in the stomach. *J Nippon Med Sch* 2005 ; 72 (5) : 304-307.
5. Sato T, Peiper M, Fritscher-Ravens A, Gocht A, Soehendra N, Knoefel WT. Strategy of treatment of submucosal gastric tumors. *Eur J Med Res* 2005 ; 10 (7) : 292-295.
6. Agaimy A, Wunsch PH. Gastrointestinal stromal tumours : a regular origin in the muscularis propria, but an extremely diverse gross presentation A review of 200 cases to critically re-evaluate the concept of so-called extra-gastrointestinal stromal tumours. *Langenbecks Arch Surg* 2006 ; 1-8 (Epub ahead of print).
7. Jie ZG, Xie XP, Qin KW et al. Clinical analysis of prognostic factors for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2005 ; 8 (3) : 210-212.
8. Bucher P, Egger JF, Gervaz P et al. An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2006 ; (Epub ahead of print).
9. Wayne JD, Bell RH Jr. Limited gastric resection. *Surg Clin North Am* 2005 ; 85 (5) : 1009-1020.
10. Iwahashi M, Takifuji K, Ojima T et al. Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Surg* 2006 ; 30 (1) : 28-35.
11. Rosen MJ, Heniford BT. Endoluminal gastric surgery : the modern era of minimally invasive surgery. *Surg Clin North Am* 2005 ; 85 (5) : 989-1007.
12. Săftoiu A, Ciurea T, Georgescu CV, Comănescu V, Popescu C. Curative endoscopic ultrasound-assisted submucosal resection of a gastric stromal tumor. *Rom J Gastroenterol* 2005 ; 14 (2) : 177-182.
13. Hindmarsh A, Koo B, Lewis MP, Rhodes M. Laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc* 2005 ; 19 (8) : 1109-1112.
14. Lee EJ, Kim TD, Oh HA et al. Is the invasive approach for all the upper gastrointestinal mesenchymal tumors necessary ? *Korean J Gastroenterol* 2005 ; 45 (6) : 387-393.
15. Catani M, De Milito R, Simi M. New orientations in the management of advanced, metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) : combination of surgery and systemic therapy with imatinib in a case of primary gastric location. *Chir Ital* 2005 ; 57 (1) : 127-133.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

CHIRURGIE **ARTICOLE ORIGINALE**

ASPECTE CLINICE ALE STENOZELOR ESOFAGIENE POSTCAUSTICE. CONSIDERAŢII PE 116 CAZURI

Carmen Mihalache, Şt. Mihalache
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul de Urgenţe Iaşi
Clinia Urgenţe Chirurgicale

CLINICAL ASPECTS OF THE POST-CAUSTIC OESOPHAGEAL STENOSIS ON 116 CASES (Abstract) : 116 cases of post-caustic oesophageal stenosis hospitalized in the Surgical Emergencies Clinic of Iaşi during the period 1982-2004 have been analyzed. The patients' ages the 4th decade of age (24.13%) prevailed. The alkaline substances prevailed (84.48%). Eight patients benefited from an endoscopic examination in the 15th day from the injury, and present lesion degree 1-2 C. Progressive dysphagy, retrosternal pain and weight loss – symptoms met in all cases. The most of the patients (65.50%) came for a medical consultation within the first 6 months. The diagnosis and localizing the oesofageal stenosis werw based on the endoscopic examination and radiology. The single or double stenosis oesophagus prevalied. The corrosive substances represent a frequent cause of benign oesophageal stenosis. **Key words** : CAUSTIC SUBSTANCES, OESOPHAGEAL STENOSIS, DYSPGAGY, WEIGHT LOSS

Leziunile mucoasei esofagiene sunt în relaţie directă cu natura, concentraţia şi cantitatea substanţei ingerate, cât şi cu durata expunerii la aceasta (1).

Haller şi Ritter (2,3) consideră că substanţele alcaline au o penetraţie tisulară mai mare şi mai rapidă decât cele acide.

Totuşi, la un bolnav cu clearance esofagian întârziat, leziunile induse de acizi depăşesc pe cele determinate de substanţele alcaline, datorită contactului prelungit cu mucoasa esofagiană.

MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada 1 ianuarie 1982 - 30 iunie 2004 au fost trataţi în Clinica de Urgenţe Chirurgicale un număr de 116 bolnavi cu stenoză esofagiană postcaustică.

REZULTATE

Pe materialul studiat, vârsta pacienţilor a variat în limite largi, între 20 – 70 de ani, cu predominanţa decadei a IV-a de vârstă (24,13%). Apartenenţa la mediul rural şi predominanţa sexului feminin s-a întâlnit în 63,79% şi respectiv 52,58% din cazuri.

Bolnavii studiaţi au prezentat comorbidităţi : etilism cronic (88,8%), boli psihice (oligofrenie, comiţialitate, schizofrenie – 8,7%), hepatită cronică toxică (3,4%).

Substanţele alcaline au determinat stenoze esofagiene în 84,48% din cazuri, urmate de acizi (11,20%) şi alte substanţe (4,13%).

După ingestia substanţei corozive, bolnavii au prezentat durere vie buco-faringiană, retrosternală şi epigastrică, însoţită de disfagie permanentă şi sialoree. Aceste simptome au determinat internarea, iar examenul obiectiv a evidenţiat leziuni ulcerative şi/sau ulcero-necrotice ale cavităţii bucale.

S-a acordat tratament în urgenţă pentru :

- deşocare şi susţinerea funcţiilor vitale (plasmă, sânge, reechilibrare hidroelectrolitică şi acido-bazică);
- diminuarea edemului şi reducerea leziunilor (corticoterapie);
- profilaxia sau/şi terapia infecţiilor bacteriene asociate.

Opt bolnavi au beneficiat de examen endoscopic în a 15-a zi de la ingestie, leziunile vizualizate fiind descrise în tabelul I.

Adresabilitatea la medicul chirurg după ingestia causticului a fost la peste jumătate din cazuri în primele 6 luni de la injurie (tab. II).

Tabloul clinic a constat în asocierea disfagiei progresive cu durerea retrosternală şi vărsături, care au condus la deshidratare şi scădere ponderală (tab. III).

TABELUL I

Clasificarea endoscopică a leziunilor produse de ingestia de caustice

Gradul lezional	Descrierea leziunilor	Nr.cazuri	Causticul
1	Congestia şi hiperemia mucoasei faringiene şi esogastrice	2	Acid
2A	Eroziuni şi ulceraţii acoperite de exudat la nivelul mucoasei faringo-esofagiene	3	Acid
2B	Ulceraţie profundă de 3/5 cm în 1/3 medie a esofagului	2	Bază
2C	Necroză extensivă faringo-esofagiană	1	Bază

TABELUL II

Adresabilitatea la medicul chirurg după ingestia causticului

Timpul scurs de la injurie	1-6 luni	7-11 luni	> 1 an
Nr.cazuri	76	24	16
%	65,50	20,68	13,70

TABELUL III

Manifestări clinice ale stenozei esofagiene postcaustice

Simptomul	Nr.cazuri	%
Disfagie pentru solide şi lichide	116	100
Dureri retrosternale	116	100
Scădere ponderală	116	100
Regurgitaţii	27	23,27
Sialoree	27	23,27
Astenie, adinamie	25	21,55

TABELUL IV

Localizările stenozei esofagiene evidenţiate prin examen radiologic baritat

Localizarea stenozei			Nr.cazuri	Total	%
Unică	cervicală		2	42	36,2
	toracică	superioară	8		
		medie	10		
		inferioară	22		
Dublă	cervicală + toracică superioară		6	19	16,37
	cervicală + toracică inferioară		13		
Esofag în totalitate			17	17	16,37
Esofag + stomac + pilor			20	20	17,24
Esofag + stomac (4) + duoden (9)			13	13	11,20
Esofag +stomac+ jejun			5	5	4,31
Total			116	116	100

Diagnosticul pozitiv al stenozei esofagiene postcaustice s-a bazat pe asocierea următoarelor date:

- anamnestice (relatarea bolnavului când ingestia a fost accidentală sau a aparţinătorului pentru pacienţii cu afecţiuni mentale sau în caz de suicid)
- endoscopice digestive superioare absolut necesare pentru aprecierea gravităţii leziunilor şi a indicaţiilor terapeutice chirurgicale. Endoscopia digestivă s-a efectuat la 90 de bolnavi (77,58%)
- radiologice baritate ce au permis localizarea stenozei (tab. IV)

DISCUŢII

În ţările Europei de Vest şi în SUA stenozele esofagiene benigne sunt consecinţa în special a bolii de reflux gastroesofagian, pe când în ţările în curs de dezvoltare sunt cauzate de substanţe corozive (4).

Pe materialul studiat substanţele alcaline au fost implicate în 84,48% din cazuri, urmate la mare distanţă de acizi (11,20%). Constatări similare sunt raportate de Leape (5).

Bazele produc necroză de lichefiere, causticul pătrunzând progresiv în peretele esofagian, determinând microtromboze vasculare ischemice. Spasmul reflex al muşchiului cricofaringian favorizează regurgitarea conţinutului esofagian alcalin, prelungind timpul de contact cu peretele esofagului şi extinderea leziunilor parietale în profunzime şi în sens axial.

Acizii produc necroză de coagulare a structurilor esofagiene, constituind o barieră tisulară, care limitează pătrunderea în profunzime a substanţei corozive, arsurile fiind mai superficiale. Totuşi, sunt mai frecvent semnalate leziuni gastrice asociate (gastrită corozivă, stenoze antrale/antropilorice) prin cumularea acţiunii substanţei acide ingerate cu aciditatea gastrică.

Agenţii corosivi solizi, datorită aderenţei de mucoasă, determină leziuni localizate în special la nivelul faringelui şi esofagului proximal (6).

Şaizeci la sută dintre bolnavii cu stenoză esofagiană au dezvoltat această afecţiune după ingestie accidentală a corosivului. Durerea vie esofagiană, retrosternală şi epigastrică, însoţită de disfagie permanentă şi sialoree au impus internarea de urgenţă; numai 8 pacienţi au beneficiat de endoscopie, efectuată în a 15-a zi de la injurie, ceea ce a permis clasificarea leziunilor de la gradul lezional 1 la 2C. Mai mulţi autori recomandă practicarea endoscopiei în săptămânile 2 şi 3 consecutive ingestiei, în scopul evitării perforaţiei esofagului (7,8,9).

Zagar (10) insistă asupra importanţei examenului endoscopic pentru clasificarea leziunilor în funcţie de gradul lezional, cât şi pentru managementul acestora.

Disfagia pentru solide şi lichide, durerea retrosternală şi scăderea ponderală au impus adresabilitatea către medicul chirurg în primele 6 luni după ingestia causticului în 65% din cazuri.

Localizarea stenozei s-a stabilit prin examen radiologic baritat, iar în peste 50% din cazuri interesa esofagul cervical şi toracic.

Analizând cele 116 cazuri de stenoză esofagiană postcaustică, concluzionăm:

Predominanţa ingestiei accidentale a causticului şi a hidroxidului de sodiu.

Au predominat bolnavii din mediul rural (63,7%) şi din decada a IV-a de vârstă (24,13%).

Disfagia pentru solide şi lichide, durerile retrosternale şi scăderea ponderală au fost simptome prezente la toţi pacienţii.

Examenul endoscopic şi radiologic baritat au permis localizarea stenozei esofagiene (unice, duble sau în totalitate), la care uneori s-au asociat leziuni gastrice sau duodeno-jejunale.

BIBLIOGRAFIE

1. Kinsh MM, Ritter F. Caustic ingestion and subsequent damage to the oropharingeal and digestive passages. *Ann Thorac Surg* 1976 ; 21 : 74-82.
2. Haller JA, Andrews HG, White JJ, Tawer MA, Cleveland WW. Pathophysiology and management of acute corrosive burns of the esophagus ; results of treatment in 285 children. *J Pediatr Surg* 1971 ; 6 : 578-582.
3. Ritter FN. Lye of the esophagus and their treatments. *Adv Otorhinolaryngol* 1978 ; 23 : 104-110.
4. Trifan A, Stanciu C. Stenozele esofagiene benigne. In : Grigorescu M editor. *Tratat de gastroenterologie*. vol. 1. Bucureşti : Ed. Medicală Naţională. 2001, 269-272.
5. Leape LL, Ashcraft KW, Scarpeli DG. Hazard to health - Liquid lye. *N Engl J Med* 1971 ; 287 : 578-583.
6. Allen RI, Thoshinsky MJ, Stallone RJ. Corrosive injuries of the stomach. *Arch Surg* 1970 ; 100 : 409-413.
7. Hawkins DB, Demeter MJ, Barnett TE. Caustic ingestion : Controversies in management. A review for 214 cases. *Laryngoscope* 1980 ; 90 : 98-109.
8. Meredith JW, Kon ND, Thompson JN. Management of injuries from liquid lye ingestion. *J Trauma* 1988 ; 8 : 1173-1181.
9. Sellars SL, Spence RAJ. Clinical burns of the esopgahus. *J Laryngol Otol* 1987 ; 101 : 1211-1214.
10. Zagar SA, Kochhan R, Metha S. The role of fibrooptic endoscopy in the management of corosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc* 1991 ; 37 : 165-169.

NOUTĂŢI

COPIII „IMUNOTOLERANŢI" CU HEPATITĂ B RASPUND LA TRATAMENTUL COMBINAT

Combinând efectul antiviral al lamivudinei cu acţiunea imună de „boostare" a interferonului alfa (IFN-α) se poate ajunge la controlul complet al viremiei cu virus hepatitic B(VHB) la copiii imunotoleranţi - aceia care au fost infectaţi în copilărie şi au devenit purtători cronici - aşa cum se arată într-un studiu pilot. Majoritatea cazurilor noi de infecţie HBV apar în copilărie, 90% dintre subiecţi devin purtători cronici, având un risc de 25 % de-a lungul vieţii de a dezvolta ciroză şi hepatocarcinom. Cercetătorii au explicat că IFN-α e mai puţin eficient la copiii ce s-au infectat pe cale verticală sau în cursul primului an de viaţă, decât la copiii şi adulţii cu boală activă şi niveluri joase de ADN HBV. Trialurile precedente la copii şi adulţi au arătat că cei ce răspund la orice tip de terapie a hepatitei B sunt cei ce au deja boală activă. Echipa Dr. Mieli-Vergani a condus un trial de pretratament timp de 8 săptămâni cu lamivudină, urmat de o combinare între lamivudină şi IFN-α pentru 10 luni, la 23 de copii infectaţi cu VHB perinatal. Toţi copiii,cu vârsta medie de 10 ani, aveau caracteristici de responderi slabi : niveluri normale de aminotransferaze, inflamaţie hepatică minimă şi nivel crescut de ADN HBV. La sfârşitul tratamentului, 78%din copii au devenit ADN-HBV negativi şi nu au fost observate efecte adverse importante. Cinci copii (22%) au seroconvertit către Ac anti-Hbe şi 4 din ei (17%) au dobândit un control viremic complet, devenind Ag HBs negativi şi cu Ac anti-HBs pozitivi pe termen lung. Statusul viral al acestor pacienţi nu s-a modificat în următoarele 40 de luni. Acesta este doar un studiu pilot a 23 de copii dar mesajul ce se transmite e că e nevoie de trialuri care să continue aceste decoperiri pentru a dovedi dacă aceşti copii ar putea beneficia sau nu de un tratament precoce (De Clementin W. Immunotolerant"Children With Hepatitis B Respond to Combination Treatment. *J Pediatr* 2006 ; 148 : 228-233).

S.C. Lungu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

PERITONITĂ NEGLIJATĂ DE CAUZĂ RARĂ: CARCINOID ATIPIC

G. Stătescu[1], I. Şerban[2], Emilia Dobreanu[1]
Spitalul Municipal Paşcani
1 Secţia de Chirurgie
Spitalul de Urgenţe Iaşi
2 Clinica de Chirurgie

NEGLECTED PERITONITIS OF RARE ORIGIN : ATYPIC CARCINOID (Abstract) : We present a clinical case of ileal carcinoid tumor manifested to a man about 53 years old, which was operated first time in emergency when was perform right hemicolectomy and after that reintervention for a small fistula. Finally this pacient was treated with chemotherapy and radiotherapy in ambulatory by oncologists. In conclusion we can say that acute appendicitis with generalized peritonitis could be one of form by manifestation of this tumor : ileal carcinoid tumor. **Key words** : ACUTE APENDICITIS, ILEAL CARCINOID TUMOR

Pacientul S.C. în vârstă de 53 de ani din mediu rural se internează în urgenţă în serviciul de chirurgie pentru dureri intense abdominale difuze, vărsături frecvente.Din anamneză se deduce că debutul acestor simptome este în urmă cu trei zile, pacientul stand acasă şi aşteptându-se să treacă această simptomatologie.

La examenul clinic se observă un barbat cu facies suferind, febril 37,8°C, iar la examenul local abdominal se observă un abdomen destines, meteorizat, dureros difuz la palpare şi în fosa iliacă dreaptă! Datorită vechimii debutului peritonitei, acesta se internează direct în secţia ATI cu diagnosticul de peritonită generalizată veche de trei zile, neglijată, probabil de origine apendiculară.

Durata de pregătire preoperatorie a fost de 3 ore, timp în care au fost prelevate analizele uzuale şi s-a început reechilibrarea hidroelectrolitică şi acidobazică.

Sub rahianestezie se intervine chirurgical prin incizie Jalaguer. La explorare se găseşte o peritonită veche cu puroi în cantitate mare. S-a prelevat probe pentru antibiogramă şi s-a practicat apendicectomie cu bont liber.Dar la explorarea digitală se palpează o formaţiune tumorală cu diametrul de aproximativ 10 cm situată în unghiul ileocolic care se continua pe vasele mezenterice superioare. S-a prelungit incizia până la rebordul costal drept şi s-a practicat hemicolectomie dreaptă cu ileotransversoanastomoză latero-laterală , lavaj şi drenaj peritoneal cu două tuburi (parietocolic drept şi Douglas).

Evoluţia postoperatorie favorabilă din punct de vedere al stării generale, afebril, cinci zile de antibioterapie, dar complicată cu supuraţie parietală. S-a evacuat un hematom din teaca dreptului abdominal, iar tranzitul intestinal a fost reluat a cincea zi.

Pacientul se externează după două săptămîni de la operaţie.După o săptămînă revine cu drenaj abundant intestinal prin plaga operatorie. Debitul fistulei digestive a variat, dar nu s-a oprit motive pentru care se decide reintervenţia chirurgicală după zece zile de la internarea a doua! Între timp este gata examenul anatomopatologic al piesei de exereză: carcinoid atipic cu punct de plecare intestine subţire care se întinde pînă la capetele piesei rezecate! S-a

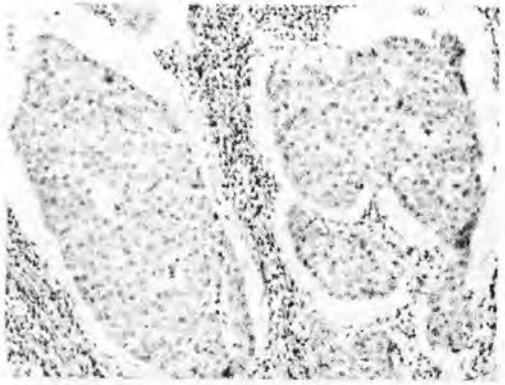


Fig. 1. Aspect metastaze ganglionare carcinoid în coloraţie HE

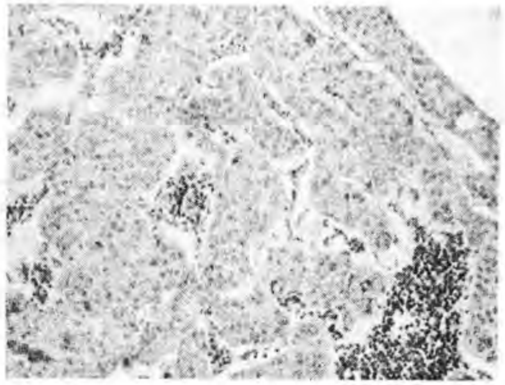


Fig. 2. Aspect de carcinoid (celulele închise la culoare coloraţie HE)

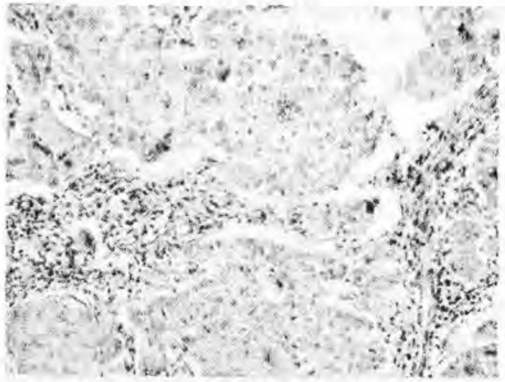


Fig. 3. Celule de carcinoid cu atipii nucleare (coloraţie HE)

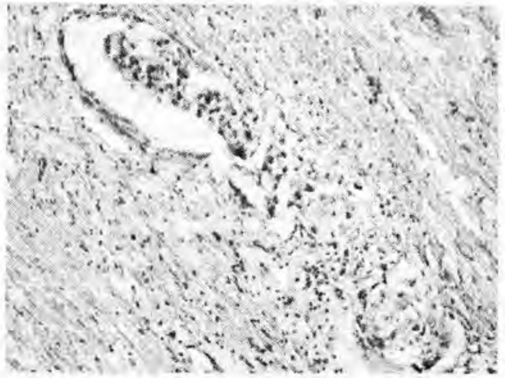


Fig. 4. Embolii vasculare cu celule carcinoid (coloraţie HE)

reintervenit chirurgical şi s-a excizat un traiect fistulos cu închiderea unui orificiu fistulos situat pe partea anterioară a anastomozei ileocolică şi s-a practicat o derivaţie de protecţie ileocolică latero-laterală în două planuri. Refacerea peretelui abdominal în plan total, cu drenajele parietocolic drept şi spaţiul Douglas. Evoluţia a fost favorabilă, cu o durată a spitalizării de 10 zile.

După această intervenţie chirurgicală pacientul a fost trimis către serviciul de oncologie pentru chimioterapie şi radioterapie.

Susţinerea diagnosticului de către anatomopatolog a fost esenţial pentru deciderea tactică la cea de a doua intervenţie chirurgicală. În fig. 1, 2, 3 şi 4 se observă infiltrarea cu celule tipice carcinoidului.

CONCLUZII

Acesta e un exemplu tipic de peritonită neglijată de cauză rară : carcinoid atipic cu metastaze, una dintre acestea fiind mare şi situată în vecinătatea unghiului ileocolic determinînd şi inflamarea apendicelui care a dus la peritonită.

Chirurgul nu a fost influenţat de mirajul primei leziuni şi la explorare a decelat tumora care putea scapa la un examen superficial.

Decizia de a efectua hemicolectomia dreaptă în plină peritonită veche, neglijată a fost totuşi corectă, deşi riscurile au fost mari.

Apendicita acută poate fi semnalul unei tumori ileocolonice !

BIBLIOGRAFIE

1. Aeberhard P, Casey PA. *Reoperation for postoperative intraabdominal sepsis*. Basel : Ed. Roche, 1983, 118-120.
2. Angelescu N. (sub red.) *Patologie chirurgicală*. Bucureşti : Ed. Celsius, 1997, 112-124.
3. Angelescu N, Jitea N. *Peritonitele postoperatorii*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1995, 56-58.
4. Athanassopoulos A, Speakman MJ. Appendicovesical fistula. *Int Urol Nephrol* 1995 ; 27 (6) : 705-708.
5. Avram J, Miculescu N, Murariu M. Tumorile carcinoide ale apendicelui. *Cerc Exp Med-Chir* 1999 ; VI (2) : 234-254.
6. Bonatl L, Rubini P, Pavarini E. Carcinoid of the appendix. Observations on 4 cases. *Minerva Chir* 1998 ; 53 (5) : 435-439.
7. Caloghera C. *Chirurgie de urgenţă*. Timişoara : Ed. Antib, 2003, 220-223.
8. Chipail Gh. *Reintervenţii imediate şi precoce în chirurgia abdominală*. Iaşi : Ed. Junimea, 1973, 54-82.
9. Dragomir Cr. Peritonitele acute difuze. In : Angelescu N. editor. *Patologie chirurgicală pentru admitere în rezidenţiat*. vol. 1. Bucureşti : Ed. Celsius, 2003, 80-98.

NOUTĂŢI

UTILIZAREA ONDANSETRONULUI ORAL ÎN TRATAMENTUL GASTROENTERITEI ÎNTR-UN DEPARTAMENT DE URGENŢE PEDIATRICE

Vărsăturile limitează rezultatele rehidratării orale la copiii cu gastroenterită. Acest articol cuprinde un studiu dublu-orb cu scopul de a determina eficacitatea administrării unei singure doze orale de ondansetron (antiemetic) în ameliorarea simptomatologiei copiilor cu gastroenterită. Studiul a inclus 215 copii cu vârste cuprinse între 6 luni şi 10 ani, care au fost trataţi într-un departament de urgenţe pediatrice pentru gastroenterită şi deshidratare. După ce au fost împărţiţi în două grupuri, dintre care unul a primit tratament oral cu tablete de ondansetron, iar celălalt cu placebo, copiii au primit tratament de rehidratare orală conform unui protocol standardizat. Primul obiectiv urmărit a fost proporţia copiilor care au prezentat vărsături în cursul tratamentului de rehidratare orală. Obiectivele secundare au fost numărul vărsăturilor şi proporţia copiilor care au necesitat rehidratare pa cale intravenoasă sau internare în spital. Comparativ cu copiii care au primit placebo, dintre cei care au primit ondansetron, o proporţie mai mică au prezentat vărsături (14% comparativ cu 35% ; risc relativ 0,40 ; interval de siguranţă 95%, 0,26-0,61), au prezentat vărsături mai rare (număr mediu de episoade/copil, 0,18 comparativ cu 0,65 ; $P<0,001$), au avut un aport oral mai mare (239 ml comparativ cu 196 ml, $P = 0,001$) şi au necesitat în proporţie mai redusă rehidratare pe cale intravenoasă (14% comparativ cu 31% ; risc relativ, 0,46 ; interval de siguranţă 95%, 0,26-0,79). Deşi staţionarea medie în departamentul de urgenţă a fost redusă cu 12% în grupul cu ondansetron, comparativ cu grupul placebo ($P = 0,02$), ratele spitalizării şi a prezentării ulterioare în departamentul de urgenţă (19% şi 22%, $P = 0,73$) nu au fost diferite semnificativ la cele două grupuri. În concluzie, la copiii cu gastroenterită şi deshidratare, o singură doză de ondansetron reduce vărsăturile şi facilitează rehidratarea orală, fiind astfel utilă pentru tratament în departamentul de urgenţă (Freedman SB, Adler M, Seshadri R, Powell EC. Oral Ondansetron for Gastroenteritis in a Pediatric Emergency Department. *N Eng J Med* 2006 ; 354 (16) : 1698-1705).

Gabriela Ildiko Zonda

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE ACTUALITĂŢI

BIOSYNTHESIS AND PHYSIO-PHARMACOLOGICAL ACTIONS OF ANGIOTENSIN PEPTIDES: 2. PHYSIO-PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

I. Haulică[1], W. Bild[1], Daniela Boişteanu[2]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 Department of Physiology
2 Department of Pneumophtysiology

BIOSYNTHESIS AND PHYSIO-PHARMACOLOGICAL ACTIONS OF ANGIOTENSIN PEPTIDES: 2. PHYSIO-PHARMACOLOGICAL PROPERTIES (Abstract): The classic concept of renin-Angiotensin system being substantially accomplished by the new cognitive and applicative acquisitions, a natural reconsideration and completion is imposed. In consequence, ample referrals are made to the main central and peripheral actions of Angiotensins through specific receptors. Emphasis is given to the effects of Angiotensin IV and Angiotensin 1-7 which are different of those of Angiotensin II, underlining their possible role as counteracting factors to its actions, in order to remove the imbalances created by the predominating stimulation of vasoconstricting AT_1 receptors. There are also taken into account the mainly central neural actions of Angiotensin IV, while Angiotensin 1-7 seems to be active only in the periphery. At the end are mentioned the results of our own research on the vasodilating effects of Angiotensin 1-7 and its interrelations with Angiotensin II. New experimental proofs are brought both in favor of the endocrine, paracrine and autocrine role of the circulating and tissue renin-Angiotensin system and of the counteracting of the effects of Angiotensin II by a part of its metabolism products. **Keywords**: ANGIOTENSIN, CONVERSION ENZYME, RENIN, ANGIOTENSIN 1-7

The physiological actions of the bioactive Angiotensin peptides depend of their chemical structure and of the specificity of the membrane receptors, the true information transducers at the cellular level. Beside circulating Angiotensin II (Ang II) of renal origin, the tissue-generated Angiotensins have predominantly local paracrine, autocrine or intracrine properties (1).

Angiotensin II (1-8) being the first and the most active multifunctional hormone of the RAS was extensively studied in various tissues and organs, using complex cellular signaling events via the interactions with the specific Angiotensin receptors.

In the mammalian cells, Ang II binds to two distinct high-affinity plasma membrane receptors AT_1 and AT_2. While in the rodents were identified two subtypes of the AT_1 receptor (AT_{1a} and AT_{1b}), in humans there is only one functional AT_1 receptor type (2). It has been demonstrated that the AT_1 receptor mediates most of the physiological actions of Ang II, mainly in the control of cardiovascular functions. In the vasculature, AT_1 receptors are expressed in the smooth muscle cells, while in the heart they are present in the cardiomyocytes and fibroblasts (3). At these levels, Ang II promotes its effects by acting directly through Angiotensin receptors, or indirectly through the release of other bioactive factors and via cross-talk with intracellular signaling pathways of other vasoactive agents. In response to Angiotensin II stimulation, AT_1 receptors interact also with various heterotrimeric G proteins inducing the phosphorylation of tyrosine-kinases (4). The intracellular signaling processes are multiphasic, leading to various biological actions. The AT_1 receptor activation leads to increased protein tyrosine phosphorylation and to the activation of MAPK. These processes are associated with growth factors and cytokines as trophic and inflammatory agents. Thus, in addition to its potent vasoconstrictor actions, Ang II has proliferative and inflammatory-like properties (5).

One of the earliest detectable events resulting from Ang II stimulation was the AT_1 signaling through phospholipids with the involvement of phospholipases C, D and A_2. While the stimulation of phospholipase C induces a rapid production of 1,4,5-inositol triphosphate (IP3) and release of diacylglycerol (DAG), phospholipase D hydrolises phosphatydylcholine to phosphatidic acid and choline and phospholipase A_2 is responsible for the release of arachidonic acid from the cell membrane phospholipids (6). The phospholipids-derived second messengers resulting from Angiotensin II-activated phospholipases contribute to its multiple local actions (release of Ca^{2+} from the sarcoplasmic reticulum, activation of protein-kinase C by DAG, generation of derived eicosanoids, phosphorylation of tyrosine-kinases etc.). AT_1 receptors have been cloned and pharmacologically characterized using selective antagonists as losartan and other diphenylimidazole derivatives. AT_2 receptors are normally expressed in fetal and adult tissues like pancreas, heart, kidney, adrenals, ovary, myometrium, brain and vasculature. In the blood vessels, AT_2 receptors are prevalent in the adventitia and in the media, modulating AT_1-mediated effects by inducing vasodilation, NO generation and antiproliferative properties. Emerging data have demonstrated that AT_2 receptors may counteract the actions of the AT_1 receptors. Being found in higher amounts in the fetal tissues, compared with the adult ones, AT_2 receptors have been considered factors that stimulate growth and development. Preferentially, the AT_2 receptors were found to be expressed by various secretory cells, for both circulating and locally generated Angiotensin II products (6). Such an intrinsic generating Angiotensin system include hepatic Kupffer cells, pancreatic cells, adrenal cortex, prostate, male and female genital tracts, brain and other tissues and organs.

The prevalence of the AT_1 receptors in various peripheral tissues and organs and in certain central nervous structures ensures most of the classical and newly-discovered actions of Angiotensin II, including its trophies and hyperplasic cardio-vascular effects. On the contrary, AT_2 receptors being involved in the control of the local blood flow as vasodilating factor, have antagonic properties (7). Unlike these antagonic interactions, AT_4 receptors predominate within the cerebral cortex, hypocampus and basal nuclei, contributing to the learning and memory processes (8).

In their turn, AT_{1-7} (Mas) receptors induce vasodilating, diuretic, apoptotic and antiproliferative effects. The specific actions of bioactive Angiotensins take place according to the type and reactivity of the receptors. For Ang II many experimental evidences have demonstrated that besides pressor, hydrolectrolytic, dipsogenic, catecholamine, aldosterone and vasopressin-releasing properties, this octapeptide takes part through AT_1 receptors as a stimulating factor in the processes of oxidative stress, inflammation, atherogenesis and cardiovascular modeling (9).

In addition to its multiple actions, Angiotensin II has also a precursor role to its active fragments, represented by Ang III, Ang IV, Ang V and Ang (1-7), as shown in fig. 1.

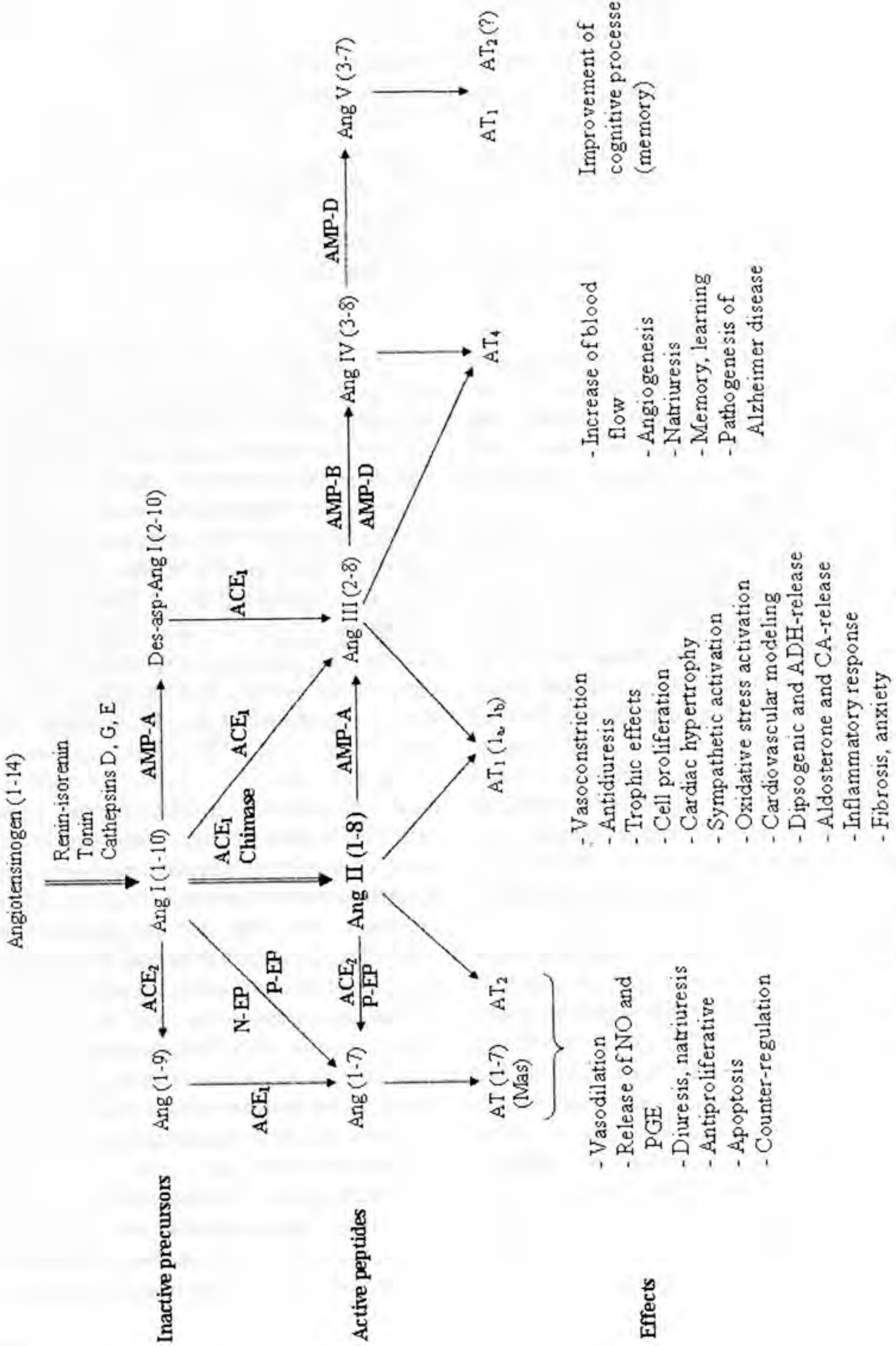

Inactive precursors
Active peptides
Effects
Angiotensinogen (1-14)
Renin-isorenin
Tonin
Cathepsins D, G, E
Ang I (1-10)
AMP-A
Des-asp-Ang I (2-10)
Ang (1-9)
ACE2
ACE1
N-EP
P-EP
ACE1
Chimase
ACE1
ACE1
Ang (1-7)
ACE2
P-EP
Ang II (1-8)
AMP-A
Ang III (2-8)
AMP-B
AMP-D
Ang IV (3-8)
AMP-D
Ang V (3-7)
AT (1-7) (Mas)
AT2
AT1 (1a, 1b)
AT4
AT1
AT2 (?)
- Vasodilation
- Release of NO and PGE
- Diuresis, natriuresis
- Antiproliferative
- Apoptosis
- Counter-regulation
- Vasoconstriction
- Antidiuresis
- Trophic effects
- Cell proliferation
- Cardiac hypertrophy
- Sympathetic activation
- Oxidative stress activation
- Cardiovascular modeling
- Dipsogenic and ADH-release
- Aldosterone and CA-release
- Inflammatory response
- Fibrosis, anxiety
- Increase of blood flow
- Angiogenesis
- Natriuresis
- Memory, learning
- Pathogenesis of Alzheimer disease
Improvement of cognitive processes (memory)

Fig. 1. Synthesis and actions of bioactive angiotensins (modified after 10)

While Angiotensin III has pressor, dipsogenic and vasopressin-releasing effects similar to the Ang II, contributing to the feeding dipsogenic behaviour, Ang IV is vasodilator and stimulates the nervous processes of learning and memory accompanied electrically by effects of long-term potentiation (11).

Intracerebroventricular administration of Ang II, Ang IV (3-8) or Ang V (3-7) (12) facilitated the conditioned reflexes of avoidance and enhances the associative memory in rat through the activation of acetylcholine release and modulation of NMDA receptors. The deficit in the production of Ang IV due to the deterioration of the Angiotensin-forming enzymes induced by genetic causes, age, vascular or metabolic risk factors might contribute to the progressive neuronal degradation in Alzheimer's disease (13). In favor of the involvement of the cerebral RAS in the multifactorial pathogenesis of Alzheimer's disease pleads both the decrease of the ACE$_1$ in the elderly as well as its participation to the degradation of the neurotoxic b-amyloid protein from the senile plaques. The reduction of the ACE$_1$ activity inducing an important deficit of the Angiotensin synthesis contributes to the progressive alterations of the electrochemical processes of memory and learning.

Angiotensin (1-7), unlike the mainly peripheral and central actions of Angiotensin II and Angiotensin III induced via the AT$_1$ receptors, produces vasodilation, diuresis and antiproliferative reactions through a specific receptor (Mas) similar from the functional point of view to the AT2 receptor.

The myorelaxing and vasodilator effects of Ang 1-7 are more intense in the vessels with intact endothelium than in those with the endothelium removed and are accompanied by the release of nitric oxide, kinins and prostaglandins. Through the inhibition of the pressor and proliferative actions of Ang II, Ang (1-7) behaves like a true factor for counteracting it, in order to re-establish and maintain the basal vascular tone. In agreement with these data was issued the hypothesis of a possible balance between vasoconstricting and hypertensive properties of Angiotensin II as a genuine system for braking, modulating and self-regulating the RAS system (14).

Our studies on the vascular effects of Ang (1-7) in isolated rat thoracic aorta ring precontracted with phenylephrine have shown that beside the well-known endothelium-dependent relaxation, Ang (1-7) determines the inhibition of vasoconstriction induced by Angiotensin II. The large doses (10^{-6}-10^{-5} M) of Angiotensin (1-7) determined vasoconstricting effects which were inhibited by the AT1 receptor blocker losartan, but were not influenced by the blocker of the AT2 receptor - PD123319; in the presence of the specific blocker for Angiotensin (1-7) - A779, significant effects were obtained only in what concerns the vasodilating response, while the vasoconstricting effects were not significantly influenced (15).

Based on these data arise the supposition that Ang (1-7) is one of the active components of the RAS, involved as a counter-regulating factor in the modulation of both the vasoconstrictor effects of Ang II and of its own vasodilating action. Biphasic modulation of the Ang II vasoconstriction by Ang (1-7) could contribute to the self-regulation and re-establishment of the vascular imbalances induced both by the excess or deficit of circulating Angiotensins (fig. 2).

Due to the fact that all the components of the RAS were detected in many tissues and organs, large numbers of investigations were made concerning their physiological and pathophysiological role.

The multiple intrarenal actions of Angiotensin II are the result of its predominantly local synthesis and of the presence of Angiotensin AT1 receptors within the glomerular

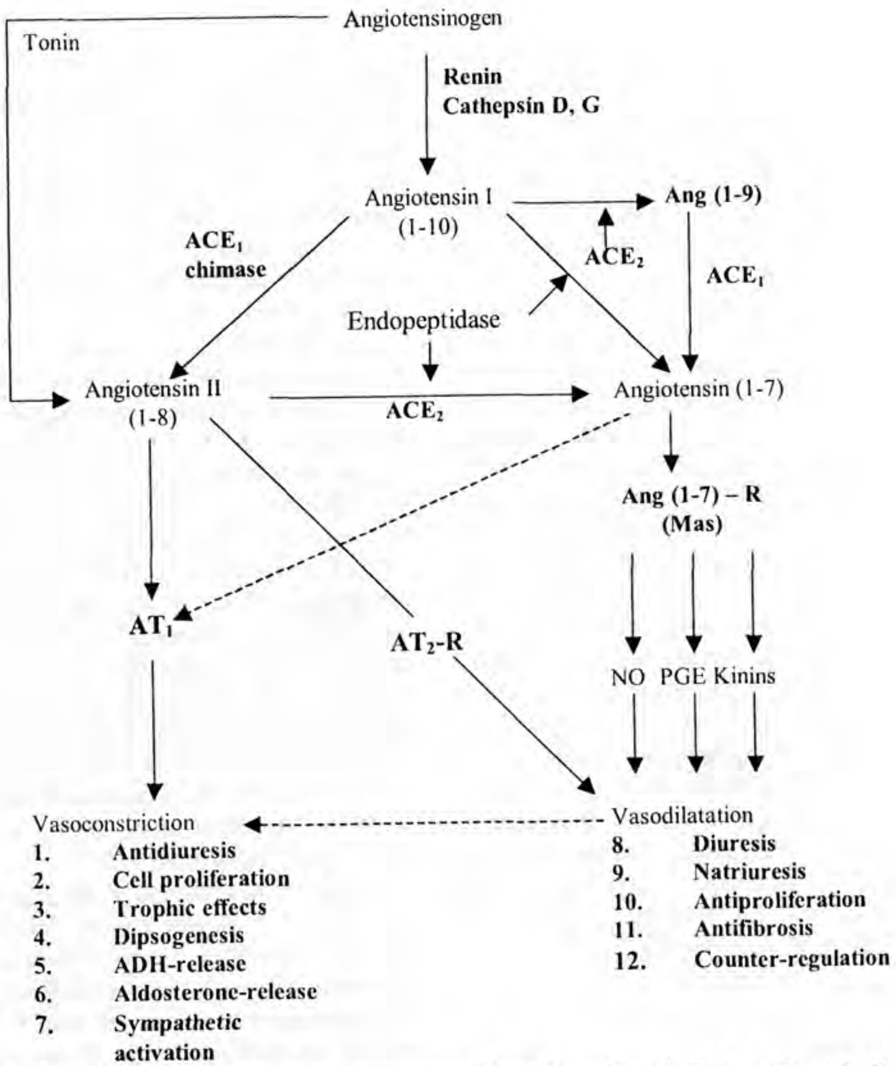


Fig. 2. Biphasic modulation of vasoconstrictor effects of angiotensin II by angiotensin (1-7) (continuous arrows – activation ; dotted arrows – modulation)

vessels and of various tubular segments. There is a density gradient of these receptors, demonstrated by their much higher amounts in the superficial glomeruli than in the juxtamedular ones. Autoradiographic studies with tritiated Angiotensin II have demonstrated that the Angiotensinergic receptors can be found mostly in the basal membrane of the tubular epithelium and of the mesAngial cells. This distribution provides the contractile effect of the peptide on mesAngial cells and the control of the Na$^+$ and water proximal reabsorption. At the level of the renal medulla, the Angiotensinergic receptors are disposed as longitudinal stripes corresponding to the vasa recta from the internal region of the external medulla. In what concerns the interrelations between the intrarenal distribution of the Angiotensin receptors and those of

other biologically active peptides (endothelin, natriuretic peptides, ADH, etc) it has been observed that they have similar densities, higher in the glomeruli and lower in the medullar area. On the functional plane, Ang II realizes, through its pre- and post-glomerular vasoconstricting effects the control of the glomerular filtration rate (16).

In the same time, the vasa recta and the peritubullary capillaries being the most sensitive to the vasoconstricting action of Angiotensin II, it contributes both in realizing the tubulo-glomerular feedback and in the control of the elimination of water and main ions. Through such volemic mechanisms, achieved by the pressure-diuresis-natriuresis mechanisms and completed by the increase in the peripheral basal vascular tone, Ang II participates in the long-time regulation of the blood pressure.

In the end will be briefly presented the main data concerning the involvement of RAS in normal and pathologic cardiovascular modeling and remodeling.

Both physiological adaptive remodeling during physical exertion, pregnancy, obesity or aging and the pathological one, induced by heart disease, arterial hypertension of various causes or endocrine diseases, are based on complex molecular and functional processes in which RAS has a substantial contribution together with other neuro-humoral factor (catecholamins, ANF, endothelins, ROS etc.).

At the cardiac level, the stretching of the myocardial fibers activates the enzymatic cascade which forms Ang II and the genetic expression of the transmembrane AT$_1$ receptors. Through these, both locally-synthesized Angiotensins and the circulating Ang II induce chAnges in the volume, myocardial compliance and contractility as a result of the activation of the growth factors of myocytes and fibroblasts that induce proliferation, hypertrophy and hyperplasy of the muscle fibers. Through the AT1 receptors, Ang II induces the activation of the G protein coupled with PLC and PKC, which determine fast muscle contraction through calcium ions, with the involvement of tyrosine-kinase, Mitogen-activated-protein-kinase (MAPK) and free radicals (18). Thus are achieved the multiphasic contractile and trophic effects of Angiotensin II on the myocardial and smooth muscle cells involved in the cardiovascular remodeling. Experimentally it has been demonstrated that Angiotensinogen, ACE and Ang II are significantly increased in the myocardium of animals with mechanical distension and heart overwork induced by a stenosis of the thoracic aorta (9).

In humans, both the increase of the preload, induced by some valvular disease and of the afterload from arterial hypertension or myocardial infarction induce in a first phase the activation of the renin-Angiotensin-aldosterone system and the secretion of catecholamins that produce coronary vasoconstriction and left ventricular hypertrophy. In its turn, systole-diastolic dysfunction produces hypertrophy of the vascular middle layer and the remodeling of conduction vessels by the systemic neurohormonal activation (19).

Many clinical trials have demonstrated the beneficial antiproliferative cardiac and vascular effects induced by the inhibitors of the conversion enzyme and the AT1 receptor blockers in the treatment of high blood pressure and heart failure. New pharmacotherapeutic perspectives are opened by the research of specific inhibitors of the proteolitic properties of renin (enalkiren, remikiren) and also of endopeptidase blockers in the treatment of arterial hypertension and heart remodeling. In both pathological situations, the AT$_1$ receptor blockers also induced the involution of cardiac hypertrophic alterations and of the contractile and arrhythmic consequences (19).

The briefly-presented data on the cognitive and applicative acquisitions concerning the distribution and multiple functions of RAS justify, we hope, the necessity of a rethinking of the physiological and pathophysiological role of this circulating and tissue hormone system. In the same time, these clinical and experimental observations might lead to the reconsideration of the use of various RAS-acting drugs, which could open new clinical opportunities.

REFERENCES

1. Re RN. On the biological actions of intracellular Angiotensin. *Hypertension* 2000 ; 35 (6) : 1189-1190.
2. Matsusaka T, Ichikawa I. Biological functions of Angiotensin and its receptors. *Annu Rev Physiol* 1997 ; 59 : 395-412.
3. Allen AM, Zhuo J, Mendelsohn FA. Localization and function of Angiotensin AT1 receptors. *Am J Hypertens* 2000 ; 13 (1 Pt 2) : 31S-38S.
4. Touyz RM, Berry C. Recent advances in Angiotensin II signaling. *Braz J Med Biol Res* 2002 ; 35 (9) : 1001-1015.
5. Das UN. Is Angiotensin-II an endogenous pro-inflammatory molecule? *Med Sci Monit* 2005 ; 11 (5) : RA 155-162.
6. Leung PS. The peptide hormone Angiotensin II : its new functions in tissues and organs. *Curr Protein Pept Sci* 2004 ; 5 (4) : 267-273.
7. Kim S. Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of Angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 2001 ; 52 (1) : 11-34.
8. von Bohlen und Halbach O. Angiotensin IV in the central nervous system. *Cell Tissue Res* 2003 ; 311 (1) : 1-9.
9. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture : Tissue Angiotensin and pathobiology of vascular disease : a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001 ; 37 (4) : 1047-1052.
10. Turner AJ, Hooper NM. The Angiotensin-converting enzyme gene family : genomics and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2002 ; 23 (4) : 177-183.
11. Wright JW, Harding JW. Important role for Angiotensin III and IV in the brain renin-Angiotensin system. *Brain Res Rev* 1997 ; 30 25 (1) : 96-124.
12. Braszko JJ, Kulakowska A, Winnicka MM. Effects of Angiotensin II and its receptor antagonists on motor activity and anxiety in rats. *J Physiol Pharmacol* 2003 ; 54 (2) : 271-281.
13. Kehoe PG. The renin-Angiotensin-aldosterone system and Alzheimer s disease? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003 ; 4 (2) : 80-93.
14. Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DI. Counterregulatory actions of Angiotensin-(1-7). *Hypertension* 1997 ; 30 (3 Pt 2) : 535-541.
15. Haulică I, Bild W, Mihăilă CN, Ioniţă T, Boişteanu CP, Neagu B. Biphasic effects of Angiotensin (1-7) and its interactions with Angiotensin II in rat aorta. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003 ; 4 (2) : 124-128.
16. Petrescu G, Haulică I. *Sistemul renină Angiotensină - De la experiment la clinică*. Bucureşti : Ed. Academiei Române, 2002.
17. Casini A. Alcohol-induced fatty liver and inflammation : where do Kupffer cells act? *J Hepatol* 2000 ; 32 (6) : 1026-1030.
18. Touyz RM. Reactive oxygen species and Angiotensin II signaling in vascular cells - implications in cardiovascular disease. *Braz J Med Biol Res* 2004 ; 37 (8) : 1263-1273.
19. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999 ; 79 (1) : 215-262.
20. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT et al. Angiotensin II receptors and Angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993 ; 45 (2) : 205-251.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

INTERACŢIUNEA RECIPROCĂ EPITELIO-STROMALĂ ÎN PROSTATA NORMALĂ ŞI NEOPLAZICĂ

Cornelia Amălinei
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Histologie

RECIPROCAL EPITEHLIO-STROMAL INTERACTIONS IN NORMAL AND NEOPLASTIC PROSTATE (Abstract) : The epithelio-stromal interaction is important in the process of morphogenesis, differentiation, and hormone response, in normal and neoplastic prostate. Mesenchymal androgenic receptors (AR) initiates the prostatic development. Paracrine signals from the mesenchyme induce epithelial identity and regulates epithelial apoptosis. Induction of prostatic squamous metaplasia is mediated by both stromal and epithelial á estrogenic receptors (ERá). The basement membrane components, by laminins and integrinic receptors, also regulates epithelio-stromal interactions, in embriogenesis, differentiation, tumoral invasion and metastasing process. Also growth factors, as epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF), insulin-like growth factor (IGF), fibroblastic growth factor (FGF) and Saposin C, by their paracrine and autocrine action, are involved in the control of epithelial prostate cells proliferation. Suplimentary, vascular endothelial growth factor (VEGF) contributes, by its angiogenetic effect, to tumoral proliferation. A complete understanding of the complex regulatory epithelio-stromal mechanism may provide new therapeutic targets in prostate tumoral pathology. **Key words** : EPITHELIO-STROMAL INTERACTION, ANDROGENIC RECEPTORS (AR), ESTROGENIC RECEPTORS (ER), GROWTH FACTORS, SAPOSIN C

Cercetările ştiinţifice au demonstrat importanţa interacţiunii epitelio-stromale în cursul diferenţierii, creşterii şi morfogenezei a numeroase organe cu parenchim epitelial, printre care şi al prostatei. Aceste interacţiuni joacă şi un rol important în răspunsul hormonal al celulelor epiteliale la nivelul organelor componente ale tractului genital masculin.

Experimentele prin care epiteliul şi mezenchimul sunt cultivate separat au demonstrat că, în lipsa interacţiunilor reciproce epitelio-stromale, procesul de morfogeneză şi diferenţiere epitelială şi stromală eşuează (1).

Semnalele paracrine de la mezenchim deţin un rol primordial în inducerea şi determinismul identităţii epiteliale (2). Mezenchimul va induce şi determina specificitatea morfologică a patternului epitelial, cu un tip structural caracterizat printr-o reţea de ducte ramificate (similar şi în cazul histogenezei glandei mamare). În decursul morfogenezei epiteliale, mezenchimul reglează proliferarea epitelială într-o manieră coordonată pentru a genera aspecte epiteliale specifice (1). Ulterior, mezenchimul determină specificitatea diferenţierilor funcţionale, cum sunt tipurile de proteine secretorii de natură epitelială şi expresia unor proteine specifice membranare sau de citoschelet (2).

Efectele mitogenice androgenice din timpul histogenezei prostatice sunt mediate de receptorii androgenici (RA), prin intermediul interacţiunilor epitelio-stromale.

În timpul dezvoltării embrionare, RA

poate fi detectat inițial doar la nivelul mezenchimului sinusului uro-genital înainte și în timpul formării mugurelui prostatic. RA nu este detectabil la nivelul mugurilor prostatici în curs de dezvoltare, sugerând că RA mezenchimal joacă un rol critic în fazele inițiale ale dezvoltării prostatice.

Proliferarea epitelială prostatică este reglată prin RA stromali, nu RA epiteliali. În acest mod s-a relevat faptul că multe efecte androgenice asupra dezvoltării epiteliale prostatice nu necesită RA epiteliali, dar sunt inițiate de acțiunea paracrină a mezenchimului RA pozitiv (fig. 1). Totuși, RA epiteliali sunt necesari pentru expresia proteinelor secretorii RA-dependente (4).

CORELAȚIA APOPTOZĂ EPITELIALĂ- RECEPTOR ANDROGENIC STROMAL

Nu în ultimul rând, fenomenul de apoptoză îndeplinește un rol important, în cursul histogenezei și a vieții adulte, în care statusul ocupării RA stromal îndeplinește un rol important în reglarea apoptozei epiteliale (4). Pentru evaluarea diferențierii prostatei normale și tumorale sunt utili o serie de markeri ai apoptozei, cum ar fi : dezoxiribonucleaza 1, localizată în porțiunea bazală a celulelor epiteliale, transglutaminaza tisulară, supraexprimată în neoplaziile benigne și maligne, transferaza terminală, pozitivă în 0,1% din nucleii celulelor imature și markerul de proliferare Ki-67, al cărui index de marcaj reflectă reînnoirea lentă a celulelor secretorii. În glanda infantilă, s-au evidențiat celule pozitive pentru transglutaminază și dezoxiribonuclează, dispersate sau uneori concentrate la periferie (1).

În glanda pubertală, expresia receptorilor androgenici este slabă, fiind observată doar în celulele bazale, stromale și în unele celule endoteliale. Uroteliul uretral este însă intens pozitiv pentru receptorii androgenici și estrogenici (1). Rata de proliferare și incidența celulelor apoptotice este redusă (3).

La subiecții de 20-25 de ani, indexul de pozitivitate al Ki-67 crește și expresia receptorilor androgenici și estrogenici este prezentă în glandele periuretrale. Transglutaminaza și dezoxiribonucleaza sunt exprimate doar într-un număr redus de celule. În hiperplazia prostatică benignă expresia RA crește, mai ales în celulele bazale, la care se adaugă arii focale de celule pozitive pentru transglutaminază și dezoxiribonuclează (3).

În carcinoamele prostatice, deși aspectele imunohistochimice sunt frecvent divergente, sunt întotdeauna diferite de aspectul glandei normale, constându-se o corelație semnificativă între marcajul Ki-67 și expresia antigenului specific prostatic (PSA) (3).

Valorile indexului apoptotic cresc semnificativ în neoplaziile de grad înalt și în carcinoame. Supraexpresia PCNA este corelată cu amplificarea indicelui apoptotic în cancerul prostatic (3).

Experimentele de recombinări tisulare au demonstrat că epiteliul lansează un semnal permisiv care facilitează răspunsul stromal normal la terapia hormonală.

Experimente de recombinări tisulare

Studierea efectului hormonal asupra prostatei a fost investigată prin utilizarea șoarecilor mutanți nuli („mutant mice null") pentru RA, receptorul estrogenic α (ER α), receptorul estrogenic β (ER β), receptorul progesteronic (PR) și receptorul aril-hidrocarbonat (AhR). Mai mult, investigarea RA la șoarecii null Tfm (cu feminizare testiculară) a relevat că dezvoltarea glandelor sexuale accesorii, inclusiv a prostatei, este dependentă de semnalele transmise prin RA (4), astfel încât acești șoareci mutanți nu vor dezvolta astfel de glande.

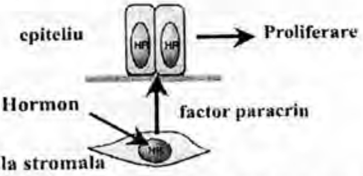


Fig. 1. Mecanismul de stimulare a proliferării epiteliale la nivel prostatic : hormonul (testosteron) stimulează proliferarea epitelială via influențe paracrine ulterior cuplării hormonale la receptorul mezenchimal sau stromal (după Cunha) (4)

Tehnicile de inginerie genetică la rozătoare, prin care unele gene sunt specific inactivate („knocked out"), oferă un mijloc de investigare al rolului acestora și al proteinelor corespunzătoare. Modelele experimentale implică separarea enzimatică și recombinarea epiteliului și a stromei de la un șoarece „knockout" cu cele aparținând unui șoarece normal („wild-type") care exprimă un receptor, permițând controlul statusului receptorului hormonal stromal și epitelial prin recombinări care sunt grefate la animale gazdă, la care se va examina efectul la administrarea de hormoni. Evaluarea acestui efect urmărește la mitogeneza, morfogeneza ductală, proliferarea epitelială, citodiferențierea columnară și producerea de proteine secretorii (4).

CORELAȚIA METAPLAZIE SCUAMOASĂ- RECEPTOR ESTROGENIC STROMAL

Efectele estrogenice asupra prostatei sunt complexe și implică atât mecanisme directe cât și indirecte. Metaplazia scuamoasă este caracterizată prin înlocuirea totală a epiteliului secretor columnar prin epiteliu stratificat pavimentos și reprezintă un efect direct reversibil al estrogenilor indus de expunerea pe termen îndelungat la nivele ridicate de estrogeni exogeni și endogeni (5). Inducția estrogenică este mediată prin semnalizarea ERα (predominant stromal) și nu prin ERβ (predominant epitelial) (6,7,8,9). Dietilstilbestrolul induce metaplazia scuamoasă.

Un fapt interesant relevat de experimentele de recombinare genetică îl constituie necesitatea ambelor tipuri de receptori ERá (stromali și epiteliali) pentru inițierea metaplaziei scuamoase. Mecanismele ipotetice sunt cele de stimulare a proliferării epiteliale mediate prin ERα stromali și o diferențiere epitelială scuamoasă mediată prin ERβ epiteliali (4).

ROLUL MEMBRANEI BAZALE ÎN INTERACȚIUNILE EPITELIO-STROMALE

Membrana bazală reprezintă un produs mixt conjunctivo-epitelial, fiind alcătuită dintr-o serie de componente de matrice care reglează interacțiunile dintre celule epiteliale-stromă într-o varietate largă de procese biologice, cum ar fi : embriogeneza, menținerea diferențierii, repararea tisulară, invazia tumorală și metastazarea.

Interacțiunile de adeziune dintre celulele epiteliale și cele stromale includ un număr mare de molecule de matrice extracelulară, incluzând constituenți ai membranelor bazale și receptorii acestora de tip integrinic. Printre aceștia, colagenul de tip IV este cel mai important, la care se poate adăuga laminina care conferă capacitatea de adeziune, de proliferare și de invazie, colagenul de tip VII, proteoglicanii heparansulfați și entactina (10).

Lamininele cunoscute sunt de șapte tipuri, fiind compuse dintr-un lanț greu (alfa) și două lanțuri ușoare (beta și gamma), dispuse într-un aranjament cruciform. S-au identificat nouă sublanțuri genetic distincte de laminină, dintre care în membranele bazale sunt prezente următoarele : α1 (A), α2 (M), β1 (B1), β2 (S), α3, β3 și γ3. În țesutul prostatic benign, celulele stratului bazal exprimă receptorii α6, β1 ai lamininei, α2, β1 ai colagenului și integrinici α6, β4, asociat cu formarea de desmozomi. Receptorii α6, β1 formează depozite în bandă, cu mare densitate la situsurile de colocalizare cu liganzii corespunzători, demonstrând că acest tip de receptori realizează predominant interacțiunile de adeziune în prostata umană (10).

Receptorii integrinici reprezintă glicoproteine transmembranare, ca şi complexe heterodimerice asamblate printr-o asociere necovalentă de sublanţuri alfa şi beta. Funcţia lor este critică în inducţia şi diferenţierea celulară *in vitro*.

Celulele epiteliale prostatice benigne necesită constituenţi ai membranei bazale pentru menţinerea fenotipului diferenţiat şi a funcţiilor secretorii *in vitro*. Componentele matricei extracelulare promovează diferenţierea celulelor şi alterarea expresiei genice în liniile celulare ale cancerului prostatic (10).

Celulele bazale prezintă o distribuţie polarizată a proteinelor desmozomice BP 180, BP 230, HD 1, la care se asociază receptorii integrinici asociaţi α6, β4, sublanţul laminínic γ2 cuplat la filamentele de ancorare şi colagenul tip VII al fibrilelor de ancorare. Formarea hemidesmozomilor stabili contribuie semnificativ la menţinerea structurilor diferenţiate în condiţii normale şi de hiperplazie (10). Datele oferite prin studiile de hibridizare *in situ* (ISH) sugerează că membranele bazale sunt produse în special de celulele epiteliale bazale şi mai puţin de către celulele stromale. De aici s-a conturat conceptul că integritatea şi funcţiile biologice ale celulelor bazale în dezvoltarea normală şi benignă a prostatei se menţin prin interacţiuni de adeziune cu membrana bazală, concept susţinut de studiile *in vitro* care demonstrează necesitatea componenteleor membranei bazale pentru creşterea şi diferenţierea prostatei (10).

Neoplazia intraepitelială de grad înalt (HGPIN) este considerată drept cel mai probabil precursor al carcinoamelor prostatice ale zonei periferice. Studiile imunohistochimice au demonstrat că aceste leziuni sunt delimitate de membranele bazale care exprimă aceleaşi proteine şi receptori integrinici ca şi cele ale acinilor normali sau hiperplazici, corespunzător probabil prezenţei celulelor bazale în HGPIN. Totuşi, există evidenţe ale unor interacţiuni de aderenţă anormale în fazele preinvazive ale cancerogenezei prostatice. Comparativ cu glandele normale, densitatea receptorilor α6, β1 la zona de contact cu membrana bazală este redusă. Studiile de ISH au relevat şi o activitate transcripţională crescută a genelor care codifică componente ale membranei bazale în celulele secretorii luminale în HGPIN, nivele comparative cu cele din cancerul prostatic (10).

În cadrul progresiei neoplazice a HGPIN către cancerul incipient invaziv se asociază pierderea definitivă a diferenţierii celulelor bazale, pierderea unor proteine hemidesmozomale şi a moleculelor de adeziune care le sunt asociate: BP 180, BP 230, HD 1, colagenul VII, sublanţurile lamininice β3 şi γ2 şi integrinele α6 şi β4. Aceste date demonstrează că inabilitatea celulelor transformate malign de a sintetiza proteine hemidesmozomale şi elementelor adezive asociate reprezintă un pas cheie în progresia HGPIN către cancerul invaziv (10).

Deşi în majoritatea malignităţilor umane (pulmonare, colorectale, mamare) pierderea elementelor structurale care asigură adeziunea celulelor epiteliale la membranele lor bazale se corelează cu progresia, metastazarea şi prognosticul rezervat, în carcinoamele prostatice membranele bazale şi receptorii integrinici asociaţi se menţin (şi în leziunile precursoare, şi în modificările induse de terapie, şi în metastazele limfoganglionare sau la distanţă). Studiile de ISH au demonstrat că celulele tumorale produc componentele membranelor bazale, procesul accentuându-se în cursul progresiei tumorale şi a metastazării (10).

Membranele bazale neoplazice sunt diferite în compoziţie faţă de cele normale, laminina 5 asociată hemidesmozomilor, colagenul tip VII, IV (lanţurile α5 şi α6) fiind absente. Susceptibilitatea diferită a membranelor bazale la tratarea cu pepsină sugerează suplimentar şi diferenţe conformaţionale ale membranelor bazale în condiţii normale faţă de cele neoplazice (10).

Membranele bazale neoplazice exprimă nivele ridicate de ARNm pentru laminina S (demonstrate prin studii de ISH), în leziunile de grad înalt şi cele metastatice (10).

Tehnicile computerizate de marcaj dublu demonstrează că, deşi receptorii integrinici ai membranelor bazale se menţin în prostata neoplazică, totuşi densitatea acestora se reduce considerabil, în special în carcinoamele slab diferenţiate şi în cele metastatice (10).

ROLUL FACTORILOR DE CREŞTERE- PRODUŞI AI CELULELOR STROMALE

Numeroşi factori de creştere polipeptidici, neuropeptide, activatori proteinkinazici şi agenţi trofici reglează proliferarea celulelor epiteliale prostatice, modulând efectele mitogene ale androgenilor asupra prostatei (11,12). Celulele stromale pot secreta factori de creştere, sub inducţia celulelor tumorale (fig. 2), declanşând un mecanism complex de modulare a proliferării tumorale, realizând adevărate „cercuri vicioase” (13). Aceste substanţe pot juca un rol important în iniţierea cancerului prostatic, în stadiul androgeno-dependent şi stimula progresia către stadiul androgeno-independent sau pot determina regresia clinică, prin modularea terapiei anti-androgenice (14,15). Factorii de creştere, printr-o manieră paracrină de acţiune, determină celulele tumorale să producă factorii lor proprii, în neoplaziile prostatice maligne androgen-independente (12). Acţiunea androgenilor asupra AR glandulari induce secreţia de factori peptidici de creştere, inducând o stimulare autocrină.

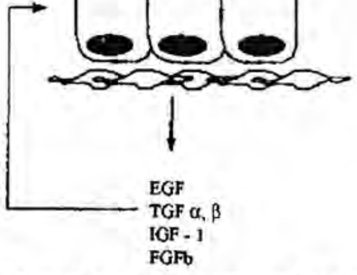


Fig. 2. Acţiunea factorilor de creştere în celulele prostatice non-maligne : factorii de creştere produşi de celulele stromale influenţează celulele epiteliale la nivelul prostatei non-maligne şi a carcinomului prostatic localizat (după Ruijter) (11)

În interacţiunile epitelio-stromale, un rol important îl deţine factorul transformant de creştere β$_1$ (TGFb$_1$), fiind secretat de diverse tipuri de celule epiteliale şi stromale. Androgenii reglează nivelul TGFβ$_1$ şi complexul lor inhibă proliferarea stromală şi a apoptoza epitelială (11,12). Pierderea receptorilor specifici permite celulelor tumorale maligne să devină rezistente la efectele de inhibare a creşterii exercitate de către TGFβ$_1$, procesul fiind corelat cu progresia tumorală.

Factorii de creştere de tip insulinic (IGF-1 şi IGF-2) reprezintă agenţi mitogeni a căror acţiune este mediată de cuplarea lor la o familie de şase proteine, denumite IGFBP. La nivelul ţesutului osos se găsesc cei mai numeroşi factori de creştere de tip IGF, explicând tropismul metastazelor cancerelor prostatice pentru ţesutul osos (11, 12). PSA a fost identificat drept IGF-BP-3.

Familia factorului fibroblastic de creştere (FGF) cuprinde o serie de substanţe polipeptidice, induse androgenic, cu multiple gene corespunzătoare şi receptori specifici. FGF-2 este produs de fibroblastele stromale şi stimulează creşterea fibroblastică, prin mecanism autocrin. FGF-7 sau KGF (factorul de creştere keratinocitar derivat stromal) este stimulat în cancerele androgeno-independente, mecanismul său de acţiune fiind similar celui al EGF (ambele reprezentând mitogene al celulelor epiteliale şi mediatoare al reglării androgenice). FGF-8 prezintă un efect stimulator al proliferării epiteliale şi fibroblastice (11,12).

Prosaposina este o glicoproteină, cu greutate moleculară de 65-72 KDa, conţinând 527 de aminoacizi, care reprezintă precursorul unor glicoproteine mici termostabile, denumite saposine A, B, C şi D (16). Prosaposina a fost identificată recent, prin imunohistochimie, în cancerul prostatic, atât la nivel stromal, cât şi la nivelul endoteliului venelor adiacente regiunilor cu infiltrate inflamatorii tumorale (13). Saposinele mature, prin interacţiuni cu hidrolazele glicosfingolipidice, determină creşterea funcţiilor hidrolitice lizozomale (17). Prosaposina şi saposinele sunt exprimate de celulele cu origine neuroglială, în variate ţesuturi şi fluide corporale, cum sunt lichidul cefalo-rahidian, laptele, fluidul seminal şi secreţiile prostatice. Prosaposina, ca o proteină secretorie şi proteina matură activă, saposina C, reprezintă substanţe neurotrofice, fiind implicate în diferenţierea neuro-embriologică, sinteza gangliozidică, sulfolipidică, regenerarea nervoasă şi preyintş un efect anti-apoptotic la nivelul celulelor neurogliale (16,18). Secvenţa aminoterminală a saposinei C conţine un domeniu neurotrofic din care s-au sintetizat câteva peptide sintetice biologic active, denumite prosaptide, cum sunt D5 şi TX14A. Prosaptida TX14A previne moartea celulară indusă de moleculele apoptogenice, stimulează creşterea, migrarea şi invazia (16).

Saposina C nu este exprimată de celulele prostatice normale. În neoplaziile prostatice, saposina C stimulează similar, dar mai accentuat comparativ cu TX14A, proliferarea, migrarea şi invazia celulelor stromale şi epiteliale, într-o manieră dependentă de doză. Celulele prostatice stromale prezintă un răspuns puternic stimulator al migrării şi invaziei, la ambele substanţe. Efectele saposinei C şi a TX14A asupra creşterii celulare este mai accentuat în celulele stromale şi în celulele epiteliale maligne androgeno-dependente comparativ cu cele androgeno-independente (13). Diferenţele existente între celulele celor două tipuri de carcinoame pot fi corelate cu unele caracteristici fenotipice, cum ar fi densitatea receptorilor, turnover-ul, evenimentele ulterioare ocupării receptorilor, mecanismele de feed-back şi interferenţele diverselor căi de semnalizare.

În multe tumori maligne, inclusiv în cele prostatice, factorii trofici produşi de complexul celule stromale-celule epiteliale pot influenţa procesul multistep al invaziei, prin reglarea expresiei şi activităţii enzimelor proteolitice care degradează matricea, cum ar fi uPA (urokinaza activatoare a plasminogenului), MMP (metaloproteinaze matriceale) şi SAPK/JNK (protein-kinaza activată de stress/kinaza terminală c-Jun NH_2) (16, 19,20,21,22).

Cuplarea uPA la receptorul său specific (uPAR) determină digestia focală a matricei înconjurătoare (20). Rezervele solubile de uPA şi uPAR din matrice şi sânge au fost depistate în cancerele prostatice (21). Saposina C determină creşterea expresiei uPA şi a uPAR, atât la nivelul stromei, cât şi a celulelor epiteliale maligne prostatice.

Saposina C şi TX14A activează şi cascada de semnalizare a protein-kinazei mitogen-activată p42/44 (MAPK) (16,23,24,25,26).

Factorul de creştere vascular endotelial (VEGF) este un factor angiogenic înalt specific, cu efect mitogenic mediat de receptori asupra celulelor endoteliale *in vitro* şi cu efect direct angiogenic *in vivo*. VEGF reprezintă o glicoproteină dimerică care acţionează prin cuplarea la doi receptori specifici tirozin-kinazici exprimaţi de celulele endoteliale : tirozin-kinaza c-fms-like (Flt-1) şi kinaza hepatică fetală (FLK-1).

VEGF produs de celulele tumorale reprezintă unul din cei mai potenţi factori angiogenici, conducând la proliferarea celulelor endoteliale (neoangiogeneză) prin activarea unor receptori specifici exprimaţi de celulele endoteliale.

În prostata benignă, expresia VEGF şi a Flk-1 este restrânsă doar la nivelul celulelor bazale epiteliale. Transformarea preneoplazică şi neoplazică se caracterizează prin pierderea stratificării epiteliale normale reflectată în aspectele de marcaj ale VEGF şi Flk-1. În neoplazia prostatică intraepitelială de grad înalt (HGPIN), marcajul nu mai este restrâns la nivelul stratului bazal, fiind observabil în toate celulele secretorii. În carcinoame se observă marcajul în aproape toate tipurile celulare. Aceste aspecte implică sistemul VEGF-Flk-1 în transformarea malignă. În carcinoamele cu scor Gleason redus se constată o expresie redusă a acestui marker comparativ cu cele de grad înalt.

Modificarea expresiei VEGF şi a Flk-1 în glandele prostatice benigne către un aspect mai difuz şi mai intens în HGPIN şi carcinom sugerează că dezvoltarea tumorală stimulată de sistemul VEGF-Flk-1 este promovată nu doar de stimularea angiogenezei ci şi prin autostimularea celulelor tumorale.

Deşi există evidenţe ale implicării androgenilor în angiogeneză şi în producţia de VEGF, terapia de ablaţie hormonală nu determină supresia completă a expresiei VEGF în celulele maligne prostatice. Se consideră că nivelele serice crescute ale VEGF ar reprezenta un rol al acestui factor în boala avansată şi identifică sistemul VEGF-Flk-1 ca o nouă ţintă pentru terapia cancerului prostatic, posibil şi prin identificarea unor citokine care pot modula producerea de VEGF.

CONCLUZII

Mecanismele prin care diverşi hormoni şi factori de creştere exercită efecte asupra tractului reproductiv masculin permit elucidarea rolului critic al acestora în diferenţierea şi funcţia normală, implicarea în etiologia şi progresia patologiei neoplazice şi explicarea efectelor potenţiale ale expunerii la diverşi compuşi hormonali şi droguri care modulează sistemele de semnalizare pentru androgeni, estrogeni şi progestine. Multe din efectele acestor hormoni asupra prostatei sunt mediate prin intermediul receptorilor specifici stromali.

Studiile recente privind acţiunile hormonale asupra prostatei necesită elucidarea mecanismului de comunicare al epiteliului cu stroma prostatică şi a modalităţii prin care aceasta este alterată prin cuplarea hormonală la receptorii epiteliali sau stromali. Suplimentar, mediatorii paracrini, între care sunt incluşi şi o serie de factori de creştere, care îndeplinesc o funcţie reglatoare a interacţiunilor intercelulare îşi aduc contribuţia la acest proces complex.

Progresele recente în acest domeniu, prin identificarea factorilor de creştere cu rol pivotal în biologia ţesuturilor neoplazice, pot conduce şi la identificarea unor noi ţinte moleculare ca modalităţi de abordare în terapia patologiei tumorale prostatice.

BIBLIOGRAFIE

1. Marker PC, Donjacour AA, Dahiya R, Cuhna GR. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. *Dev Biol* 2003 ; 253 : 165-174.
2. Cunha GR, Donjacour AA, Hayward SW. Reciprocal mesenchymal-epithelial interactions in development of the male urogenital tract. In : Korach KS editor. *Reproductive and developmental toxicology*. Marcell Dekker Inc., 1998, 509-530.
3. Kurita T, Wang Y-Z, Donjacour AA, Zhao C, Lydon JP, O'Malley BP, Isaacs JT, Dahiya R, Cunha GR. Paracrine regulation of apoptosis by steroid hormones in the male and female reproductive system. *Cell Death Differ* 2001b ; 8 : 192-200.
4. Cunha GR, Cooke PS, Kurita T. Role of stromal-epithelial interactions in hormonal responses. *Arch Histol Cytol* 2004 ; 67 (5) : 417-434.

5. Risbridger G, Wang H, Young P, Kurita T, Wong Y, Lubahn D, Gustafsson J-A, Cunha G. Evidence that epithelial and mesenchymal estrogen receptor-a mediates effects of estrogen on prostatic epithelium. *Dev Biol* 2001b ; 229 : 432-442.
6. Kuiper GG, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci* 1996 ; 93 : 5925-5930.
7. Lau KM, Leav I, Ho SM. Rat estrogen receptor-alpha and -beta, and progesterone receptor mRNA expression in various prostatic lobes and microdissected normal and dysplastic epithelial tissues of the Noble rats. *Endocrinology* 1998 ; 139 : 424-427.
8. Prins GS, Marmer M, Woodham C, Chang W, Kuiper G, Gustafsson JA, Birch L. Estrogen recptor-beta messenger ribonucleic acid ontogeny in the prostate of normal and neonatally estrogenized rats. *Endocrinology* 1998 ; 139 : 874-883.
9. Chang WY, Prins GS. Estrogen receptor-beta : implications for the prostate gland. *Prostate* 1999 ; 40 : 115-124.
10. Bonkhoff H. Analytical molecular pathology of epithelial-stromal interactions in the normal and neoplastic prostate. *Analyt Quant Cytol Histol* 1998 ; 20 : 437-442.
11. Roznovanu SL, Amălinei C, Rădulescu D. Molecular mechanisms in hormonoresistant prostate cancer. *Rev Med Chir Soc Med Nat* 2005 ; 109 (3) : 577-583.
12. Ruijter E, Montironi R, Path FRC, van de Kaa C, Schalken J. Molecular changes associated with prostate cancer development. *Analyt Quant Cytol Histol* 2001 ; 23 : 67-88.
13. Koochekpour S, Sartor O, Lee TJ et al. Prosaptide TX14A stimulates growth, migration, and invasion and activates the Raf-MEK-ERK-RSK-ELK-1 signaling pathway in prostate cancer cells. *Prostate* 2004 ; 61 : 114-123.
14. De La Taille A, Vacherot F, Salomon L et al. Hormone-refractory prostate cancer : a multistep and multi-event process. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001 ; 4 : 204-212.
15. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nature Rev Cancer* 2001 ; 1 : 34-35.
16. Koochekpour S, Sartor O, Hiraiwa M et al. Saposin C stimulates growth and invasion, activates p4244 and SAPK/JNK signaling pathways of MAPK and upregulates uPA/uPAR expression in prostate cancer and stromal cells. *Asian J Androl* 2005 ; 7 (2) : 147-158.
17. Sadeghlar F, Remmel N, Breiden R, Klingenstein R, Schwarzmann G, sandhoff K. Physiological relevance of sphyngolipid activator proteins in cultured human fibroblasts. *Biochimie* 2003 ; 85 : 439-448.
18. Hiraiwa M, Taylor EM, Campana WM, Darin SJ, O'Brien JS. Cell death prevention, mitogen-activated protein kinase stimulation, and increase sulfatide concentration in Schwann cells and oligodendrocytes by prosaposin and prosaptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 4778-4781.
19. Xing RH, Rabbani SA. Regulation of urokinase production by androgens in human prostate cancer cells : effect on tumor growth and metastases in vivo. *Endocrinology* 1999 ; 140 : 4056-4064.
20. Duffy MJ. The urokinase plasminogen activator system : role in malignancy. *Curr Pharm Des* 2004 ; 10 : 39-49.
21. De Bock CE, Wang Y. Clinical significance of urokinase/type plasminogen activator receptor (uPAR) expression in cancer. *Med Res Rev* 2004 ; 24 : 13-39.
22. Liao X, Thrasher JB, Pelling J, Holzbeierlein J, Sang QX, Li B. Androgen stimulates matrix metalloproteinase-2 expression in human prostate cancer. *Endocrinology* 2003 ; 144 : 1656-1663.
23. Campana WM, Hiraiwa M, O'Brien JS. Prosaptide activates the MAPK pathway by a G-protein-dependent mechanism essential for enhanced sulfatide synthesis by Schwann cells. *FASEB J* 1998 ; 3 : 307-314.
24. Campana WM, Hiraiwa M, Addison KC, O'Brien JS. Induction of MAPK phosphorylation by prosaposin and prosaptide in PC12 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996 ; 229 : 706-712.
25. Yeh S, Lin HK, Kang HY, Thin TH, Lin MF, Chang C. From HER2/Neu signal cascade to androgen receptor and its coactivators : a novel pathway by induction of androgen target genes through MAP kinase in prostate cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 5458-5463.
26. Morales CR, Badran H. Prosaposin ablation inactivates the MAPK and Akt signaling pathways and interferes with the development of the prostate gland. *Asian J Androl* 2003 ; 5 : 57-63.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ACTUALITĂŢI

PRINCIPALII FACTORI TERATOGENI LA NIVELUL FEŢEI

M.D. Scutariu, Corina Ciupilan
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Anatomie şi Fiziologie

FACE MAIN TERATOGENIC FACTORS (Abstract) : Congenital anomalies of the face mainly originate in cromosomial and teratogenic factors. Cleft lip and cleft palate are common anomalies of the face and palate. Cleft lip, with or without cleft palate, occurs about once in 1000 births. Cleft palate occurs about once in 2500 births. Most cases of cleft lip and palate are determined by multiple factors, genetic and nongenetic, each causing only a minor developmental disturbance. This is called multifactorial inheritance. The purpose of this study is a review on teratogenic factors with action on the newborn face. **Key words** : FACIAL MALFORMATIONS, CLEFT LIP, CLEFT PALATE, TERATOGENS

Despicăturile labio-palatine sunt unele din cele mai frecvente malformaţii congenitale. Incidenţa despicăturilor labiale, cu sau fără despicături palatine este de 1 la 1000 naşteri, iar cea a despicăturilor palatine este de 1 la 2500 naşteri (1). Scopul acestui articol este o scurtă trecere în revistă a principalilor factori teratogeni care produc despcături labio-palatine şi alte malformaţii faciale.

Înainte de a aborda problema factorilor care influenţează dezvoltarea componentei viscerale a extremităţii cefalice, trebuie făcute câteva precizări care vor ajuta la evitarea confuziilor. Termenul de teratogen provine din *teratos* (gr.) = monstru. Teratologia este ramura ştiinţei care se ocupă cu toate aspectele dezvoltării prenatale anormale incluzând studiul cauzelor şi patogeniei defectelor congenitale. În sens mai restrâns teratologia este percepută ca ştiinţa care se ocupă cu studiul factorilor externi, care acţionând în timpul sarcinii, pot produce defecte la naştere.

După datele descrise de Thompson (2), incidenţa estimativă a cauzelor de anomalii congenitale este prezentată în tabelul I.

Din aceste date realizăm că factorii de mediu, ca şi cei interni, joacă un rol important în producerea defectelor la naştere.

Când se ia în consideraţie acţiunea teratogenă posibilă a unui agent se ţine seama de trei principii importante : perioada critică de dezvoltare, dozajul substanţei chimice şi genotipul embrionului.

Perioada critică de dezvoltare este atunci când diviziunea celulară, diferenţierea celulară a unui organ şi morfogeneza sa sunt în perioada de vârf. Perioada cea mai critică pentru dezvoltarea creierului este între săptămânile 3 - 16, dar dezvoltarea sa poate fi întreruptă şi după această perioadă, deoarece creierul se diferenţiază şi creşte rapid până la naştere şi continuă în primii doi ani

TABELUL I

Incidenţa cauzelor de anomalii congenitale

Cauze	Incidenţă (%)
Anormalităţi cromozomiale	6 – 7
Gene mutante	7 – 8
Factori de mediu	7 – 10
Moştenire multifactorială	20 – 25
Etiologie necunoscută	50 – 60

după naștere. Dezvoltarea dinților continuă mult timp după naștere; ca urmare, dezvoltarea dinților permanenți poate fi tulburată de tetracicline de la 18 săptămâni prenatal până la 18 ani (3).

Majoritatea cercetătorilor susțin că perioada critică pentru despicăturile labio - palatine majore este cuprinsă între săptămânile 6 - 8 de dezvoltare intrauterină și între săptămânile 8 - 10 pentru despicăturile minore.

Dozajul drogului sau substanței chimice. Cercetările pe animale au arătat că există o relație doză - răspuns pentru teratogeni. Totuși, este știut că dozele folosite pentru a produce anomalii la animale sunt mult mai ridicate decât cele la care este expus omul. Din acest motiv, datele obținute pe animale nu sunt aplicabile la femeile gravide. Ca un drog să fie considerat teratogen, trebuie să fie observată o relație de tip doză - răspuns; de exemplu, cu cât expunerea în timpul sarcinii este mai mare, cu atât efectele fenotipice vor fi mai severe.

Genotipul embrionului. Sunt numeroase exemple pe animalele de experiență și cazuri umane care au arătat că există diferențe genetice ca răspuns la teratogeni. Aproximativ 5-10% din embrionii expuși la medicația anticonvulsivantă dezvoltă sindromul de fenitoină fetal (dilantinic). Aproximativ o treime din embrionii expuși prezintă, totuși, numai câteva anomalii congenitale și mai mult de jumătate rămân neafectați.

Un alt exemplu este acesta: o doză apropiată de cortizon a fost injectată la femelele gravide de șoarece de sușă A și C 57, care prezentau rata spontană de despicături palatine la urmași în proporție de 10% și, respectiv, mai puțin de 1%. Când un mascul de sușă C 57 a fost încrucișat cu o femelă de sușă A, 43% din urmași prezentau despicătură palatină. Când o femelă de sușă C57 a fost încrucișată cu un mascul de sușă A, incidența a scăzut la 4%; acest fapt a arătat că genele mamei ca și genele embrionului pot influența susceptibilitatea la teratogen (4).

Cunoașterea tulburărilor provocate de agenții teratogeni conferă avantajul prevenirii câtorva anomalii congenitale; de exemplu dacă femeile sunt avizate asupra efectelor periculoase ale drogurilor, substanțelor chimice din mediu și virusurilor, majoritatea lor ar evita acești factori de risc (5).

Majoritatea despicăturilor labiale și palatine sunt rezultatul factorilor multipli, genetici și non-genetici, fiecare producând un defect minor de dezvoltare. Acest gen de factori poartă numele de moștenire multifactorială. Moștenirea multifactorială poate fi reprezentată de un model în care "responsabilitatea" pentru o boală este o variabilă determinată de combinarea factorilor genetici și de mediu.

Unele despicături labiale sau palatine apar ca parte a unor sindroame determinate de o singură genă mutantă. Alte despicături sunt parte a sindroamelor cromozomiale, în special trisomia 13. Unele par a fi cauzate de agenți teratogeni (anticonvulsivante, în special Trimetadiona, agenți antineoplazici, mai ales Busulfanul, antiinflamatorii steroidiene, vitamina A). Vitamina A și derivații săi sunt renumiți pentru capacitatea lor de a produce defecte faciale. Ei par să determine defecte în dezvoltarea mezenchimului procesului fronto-nazal și, ca urmare în dezvoltarea mugurelui frontal.

Unele date sugerează că administrarea profilactică de complex B la femeile gravide cu risc de a naște copii cu despicături palatine și labiale, descrește apariția despicăturilor labiale și palatine la urmași.

Studiile efectuate pe gemeni indică faptul că factorii genetici au o mai mare importanță în despicătura labială, cu sau fără despicătură palatină, decât în despicătura palatină singură. Un frate al unui copil despicătură palatină va avea un risc crescut de a avea despicătură palatină, dar nu și un risc crescut de a avea despicătură labială.

Despicăturile labiale și ale procesului alveolar al maxilarului sunt, de regulă, transmise printr-o genă legată de cromozomul X. Când nici unul din părinți nu este afectat, riscul recurenței la urmașii ulteriori (când unul din copii este afectat) este de 4%.

După prezentarea acestor date generale vom particulariza agenții teratogeni care influențează dezvoltarea componentei viscerale a extremității cefalice (6).

Principalii agenți externi care produc anomalii congenitale ale componentei viscerale a extremității cefalice sunt împărțiți în agenți chimici, fizici și infecțioși.

1. Agenții chimici:

Alcoolul produce sindromul alcoolic fetal caracterizat prin: întârziere în creșterea uterină, retard mintal, microcefalie, anormalități oculare, fisuri palpebrale scurte.

Busulfanul produce anormalități scheletice, opacități corneene, despicături palatine și hipoplazia a variate organe.

Isotretinoina (acidul 13-cis-retinoic) produce anormalități cranio-faciale, defecte ale tubului neural și anomalii cardio-vasculare.

Fenitoina sau hidantoina sau dilantina produce sindromul fetal hidantoinic caracterizat prin întârziere în creșterea uterină, ptoză palpabrală, nas lat, sutură metopică deformată.

Tetraciclina duce la dinți colorați în galben și hipoplazia smalțului.

Talidomida produce dezvoltarea anormală a membrelor și anormalități faciale, precum și defecte cardiace și renale.

Trimetadiona duce la dezvoltare întârziată, auricule jos implantate, despicături labiale și/sau palatine.

Acidul valproic produce anomalii cranio-faciale, adesea hidrocefalie și defecte ale scheletului.

Varfarina duce la hipoplazie nazală, anormalități ale ochilor, retard mintal și falange hipoplazice.

2. Agenții fizici: nivelele înalte de radiații ionizante produc microcefalie, retard mintal și anomalii ale scheletului.

3. Agenți infecțioși:

Citomegalovirusul produce microcefalie, corioretinită, pierdere senzo-neurinală, dezvoltare întârziată psihomotorie și mentală, hepato-slenomegalie, hidrocefalie, calcificări craniene.

Virusul herpes simplex produce vezicule dermice, corioretinită, hepatomegalie, peteșii, anemie hemolitică, hidranencefalie.

Virusul imunodeficienței umane (HIV) duce la întârziere în creșterea fetală, microcefalie, nas lățit, hipertelorism, filtrul buzei superioare triunghiular și buze patuloase.

Parvovirusul uman B19 produce defecte ale ochilor și modificări degenerative în țesuturile fetale.

Virusul rubeolic produce întârziere în creștere fetală și post-natală, malformații cardiace și ale vaselor mari, microcefalie, surditate congenitală, cataractă și glaucom congenitale, retinopatie pigmentată, retard mental, osteopatii, hepato – splenomegalie.

Toxoplasma gondii produce microcefalie, microftalmie, hidrocefalie, corioretinită și calcificări cerebrale.

Treponema pallidum produce microcefalie, surditate congenitală, anormalități ale dinților și oaselor.

Virusul encefalitic venezuelean equin duce la microcefalie, microftalmie, agenezie cerebrală, hidrocefalie.

Virusul varicelic produce cicatrici cutanate, cataractă congenitală, microftalmie, sindrom Horner, atrofie optică, nistagmus, corioretinită, microcefalie, anomalii scheletice (hipoplazia membrelor și degetelor), anomalii uro-genitale.

Deși s-au făcut multe progrese în depistarea agenților teratogeni, există încă multe necunoscute în mecanismul de producere al anomaliilor congenitale, fapt demonstrat și de procentul ridicat (50-60%) reprezentat de anomaliile congenitale de etiologie necunoscută.

BIBLIOGRAFIE

1. Chiriac R, Indrei A. *Embriologie - sinteze didactice*. Iaşi : Ed. Fundaţiei "Chemarea", 1997, 169-199.
2. Thompson MW, McInnes RR, Wilard HF. *Thompson and Thompson's Genetics in Medicine*. 5th ed. Philadelphia : WB Saunders, 1991, 115-125.
3. Indrei A, Mihalache Gr, Zamfir CL, Vrînceanu F, Nechifor M. Teratogenii şi influenţa lor asupra despicăturilor labio-palatine. *Rev Medicina Stomatologică* 2001 ; 5 (2 Supl "Medicina Stomatologică în prag de mileniu III - priorităţi ieşene") : 254-256.
4. Sadler TW editor. *Langman's Medical Embryology*. 9th ed. Baltimore : Lipincott Williams & Wilkins ; 2004 : 386 - 401.
5. Larsen WJ. *Human Embryology*. New York : Churchill Livingstone, 1993 : 435-450.
6. Moore KL, Persaud TVN. *Before We Are Born*. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders, 1993, 152-178.

NOUTĂŢI

VIZUALIZAREA MORŢII CELULARE A MIOCITULUI CU DIFERIŢI RADIOTRASORI

Vizualizarea scintigrafică a miocardului prin utilizarea unor radiofarmaceutice cu diferite mecanisme de fixare la nivelul miocitului a permis nuanţarea noţiunii de moarte celulară la acest nivel. Astfel, ^{111}In-antimiozină este un fragment de anticorp monoclonal care se leaga specific de miozina cardiomiocitară. Imaginile pozitive prin acumularea intracelulară a acestui radiofarmaceutic vor indica necroza miocitară, cu ruperea sarcolemei si supraexprimarea miozinei. Un alt radiotrasor, ^{99m}Tc-anexina V, permite detecţia celulelor apoptotice, prin legarea de fosfatidilserină, un fosfolipid membranar externalizat în decursul apoptozei si care intervine in procesul de fagocitoză a celulei apoptotice. Utilizarea imaginilor moleculare pot aduce, astfel, intr-un mod neinvaziv, argumente pentru înţelegerea mecanismului necroză versus apoptoză la nivel miocitar în blile cardiovasculare ischemice. (Sarda-Mantel L, Michel J-B, Rouzet F, Martet G, Louedec L, Vanderheyden J-L et al. ^{99m}Tc-annexin V and ^{111}In-antimyosin antibody uptake in experimental myocatdial infarction in rats. *Eur J Nucl Med Molec Imag* 2006 ; 33 (3) : 239-245).

Cipriana Ştefănescu

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL ÎNTRE DEMENŢA CU CORPI LEVY ŞI BOALA ALZHEIMER

Demenţa cu corpi Levy (DLB) este a doua cauză a demenţei degenerative după boala Alzheimer (AD). Diagnosticul diferenţial între cele două maladii este important îndeosebi din punct de vedere terapeutic, DLB având răspuns favorabil la inhibitori de colinesterază dar efecte adverse marcate la agenţi neuroleptici. Imagistica moleculară permite acest diagnostic diferenţial prin utilizarea unei molecule marcate, ^{123}I MIBG. Scintigrafia miocardică cu ^{123}I MIBG demonstrează un raport de captare cord/mediastin mult mai scăzut în DLB comparativ cu AD, cu o sensibilitate de 100% şi o specificitate de 92%, aşa cum arată studiul unui grup de cercetători de la Universitatea Medicală din Tokio, mult mai mari decât ale metodei folosite anterior, de evaluare a perfuziei occipitale prin SPECT cu ^{123}I-iodoamfetamină. (Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, Kanetaka H, Iwamato T et al. Comparative value of brain SPECT and ^{123}I MIBG myocardial scintigraphy in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Molec Imag* 2006 ; 33 (3) : 248-253).

Cipriana Ştefănescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

METHOD FOR PROTEIN TAGGING IN *Schizosaccharomyces pombe*

Elena Petrescu-Dănilă[1], Pia-Manuela Voicu[1], M. Poiţelea[2], B. Stoica[1], Raluca Stănescu[1], M. Rusu[1]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 Biochemistry Department
Sussex University
2 Genome Damage and Stability Center

METHOD FOR PROTEIN TAGGING IN *Schizosaccharomyces pombe* (Abstract) : Tagging is a useful method for the investigation of proteins. It allows the localization of the proteins in the cell, their purification in order to investigate their function and the determination of their expression. The aim of the present study was to tag the Rad32 protein of fission yeast (which is the homologue of Mre11 protein from humans) at its N-terminus. Rad32p as well as Mre11p are involved in the repair of DNA double strand breaks and in the DNA damage checkpoint. We carried out this tagging using the Cre-loxp recombination system. In a first step, a 2 kb DNA fragment was integrated upstream of the initiating codon of *rad32* gene. This fragment encoded the TAP-tag (tandem affinity purification), a *loxp* site, a selectable marker (*sup3-5*), an exogenous promoter (*nmt1*) and a second *loxp* site, in this sequence. Following transformation of this DNA fragment into *S. pombe* cells, *rad32* was under the control of the artificial promotor, which allows a controled expression of the gene by thiamine. In a second step, the cells were transformed with a plasmid coding for Cre recombinase, which catalyses the excision of the DNA sequence between the two *loxp* sites, removing the marker and the artificial promotor. Thus the tag became attached to the *rad32* gene upstream of the ATG, placing the gene under the control of its native promotor. The strain thus obtained will be subsequently used for evidencing the tagged protein by Western blotting and then for its purification in order to investigate its function. **Key words** : FISSION YEAST, PROTEIN TAGGING, POLYMERASE CHAIN REACTION, TANDEM AFFINITY PURIFICATION, CRE RECOMBINASE

Fission yeast *Schizosaccharomyces pombe* is a unicellular eukaryotic organism. Its genome has been completely sequenced (1). It has a genome organization which is in many respects similar to that of mammalian cells. Among its about 4900 genes approximately 170 have a variable degree of homology to human genes, many of which function in the regulation of the cell cycle and in DNA repair. In humans, mutations in these genes are involved in the generation of genomic instability which is associated with oncogenesis. *S. pombe* represents a very useful model organism for the investigation of those processes, allowing the understanding of similar phenomena taking place in higher eukaryotes (2).

In order to study the function of certain gene products, one of the posible methods consists of placing a tag near the gene of interest, which will lead to the labeling of the encoded protein. These tags attached to the proteins will allow the evidencing of proteins in the cells, the estimation of protein expression and the investigation of their association with other proteins inside the cell.

The aim of the present study was to tag the Rad32 protein of fission yeast at its N-terminus. This protein is encoded by the *rad32* gene, which is the homologue of *mre11* gene from the human genome. In both species, Rad32 is associated with two other proteins, Rad50 and Nbs1, and the resulted complex functions in the repair of DNA double strand breaks through homologous recombination, in telomere rebuilding and in the S phase DNA damage checkpoint. In humans, mutations in the *mre11* gene are associated with an AT (ataxia telangiectasia)-like syndrome, and *nbs1* mutations lead to the Nijmegen breakage syndrome. Both conditions are characterised by an increased predisposition to cancer (3,4).

We chose a tag named TAP (tandem affinity purification), which contains fragments of protein A from *Staphylococcus aureus*, which is an epitope recognisable by any immunoglobulin G. This method allows the subsequent detection of the tagged protein in the cell with labeled antibodies. The TAP system also allows the purification of the tagged protein and of the multiprotein complex of which Rad32 is a part by affinity chromatography, for subsequent investigations (5).

MATERIAL AND METHODS

1. Construction of the N-terminal tagging system

This was carried out according to a recently described procedure (6). The DNA construct used for *rad32* tagging consists of three fragments partially overlapping at their ends: fragment I consists of 500 bp from the upstream flank of the *rad32* gene and fragment III consists of 500 bp downstream of the initiation codon of the gene. Fragment II has an approximately 2 kb length and contains three distinct components (fig. 1).

- A nucleotide sequence encoding the TAP tag;

- A selectable marker which allows the detection of transformed colonies: the *sup3-5* gene, which confers adenine prototrophy (growth in a medium without adenine). When the construct is transformed into a strain which is auxotrophic for adenine (requiring adenine in the growing medium), *sup3-5* allows the selection of the adenine-independent transformants on a medium devoid of adenine;

- The *nmt1* promotor, which ensures the expression of *rad32* gene, taking into account that the DNA fragment used for transformation is integrated between the gene and its native promotor. This promotor is repressible by thiamine, which enables the obtaining of a strain having a controlled expression of the *rad32* gene (7);

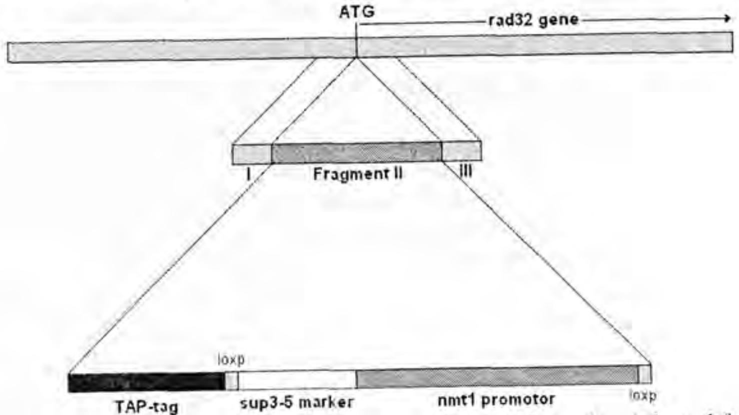


Fig. 1. The scheme of the DNA fragment used for *rad32* tagging (adapted from 6)

- The selectable marker and the artificial promotor were placed between two *loxp* sites, which are recognition sequences for Cre-recombinase.

This first stage was achieved in a few sequential steps:

• *Design of the oligonucleotide primers.* For this purpose we used the NCBI data base available on Medline and the Searchlauncher program accessible at http://searchlauncher.bcm.tmc.edu.

• *Construction of the initial overlapping fragments.* Each fragment (I, II and III) was constructed through a separate PCR (polymerase chain reaction), using the designed primers. Fragment I included a 24 bp sequence homologous to the beginning (5') region of fragment II, and fragment III included a 24 bp sequence homologous to the ending (3') region of fragment II. The template used for the amplification of fragment I and III was genomic DNA, and fragment II was amplified from a plasmid kindely provided by prof. A.M. Carr, Sussex University, Great Britain (fig. 2).

PCR reactions were achieved with Toyobo Novagen kits, in an Eppendorf thermocycler observing the indications (with respect to temperatures, cycle number and duration) of the kit suppliers.

• *Purification of the fragments.* The three DNA fragments were migrated in 1% agarose gel after ethidium bromide staining, which allowed their examination in the ultraviolet light emitted by a transiluminator. After being cut out of the gel, the fragments were transferred to Qiagen purification columns in order to recover the DNA and to remove the other components of the amplification reaction mixture.

• *Construction of the whole construct for transformation and tagging.* This step was achieved through fusion PCR using the mixture of the three fragments previously synthesized.

- In a first stage we carried out the fusion of the three partially overlapping fragments which served as templates as well as primers (fig. 2). The reaction was carried out in a final volume of 25 μl containing 1 μl MgSO$_4$ (25 mM solution), 2,5 μl dNTP (2 mM solution), 100 ng of each of the three DNA fragments previously amplified and 1 U DNA polymerase (KOD Hot Start polymerase from Toyobo Novagen, provided with 3'-exonuclease function). 7 cycles of denaturation at 94^0C - 30 sec, annealing at 51^0C - 30 sec and elongation at 68^0C - 2 min were executed.

- In a second stage we achieved the amplification of the fusion fragment by adding, in the reaction tube, a mixture with a final volume of 25 μl containing 1 μl MgSO$_4$, 2,5 μl dNTP, 1 U KOD polymerase and 2 μl of each of the If and IIIr primers. The thermocycler program consisted of an initial denaturation at 94^0C, 2 min, followed by 25 cycles of 94^0C - 30 sec, 48^0C - 15 sec, 42^0C - 15 sec, 55^0C - 15 sec and 68^0C - 2 min, followed by a final elongation at 68^0C, 5 min.

2. Transformation of *S. pombe* cells with the DNA construct

For the transformation we used a strain containing the mutations *ade6-704* and

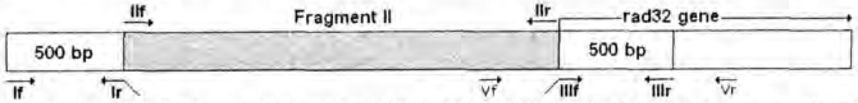


Fig. 2. The primers used for the construction of the tagging construct (If, IIf, IIIf - forward primers; Ir, IIr, IIIr - reverse primers) and for the checking of the correct integration in the genome (Vf and Vr)

ura4-D18 (with deficiency of two enzymes involved in the synthesis of purine and pyrimidine nucleotides, respectively), using the method of Bahler et al. (8). Cells were grown in yeast extract medium at 30^{0}C to a density of 10^7 cells/ml. They were washed with an equal volume of distilled water, and the cell pellet was resuspended in 1 ml of water, transferred to an Eppendorf tube and washed with 1 ml of LiAc/TE made from a 10x stock solution (10x LiAc: 1M lithium acetate, adjusted to pH 7,5; 10x TE: 0,1M Tris-HCl, 0,01M EDTA, pH 7,5).

The cell pellet was then resuspended in LiAc/TE at a density of 2×10^9 cells/ml. 100μl of the concentrated cells were mixed with 100μl of the transforming DNA. After 10 min incubation at room temperature, 300μl of 50% polyethylene glycol/LiAc/TE were added. The cell suspension was mixed gently and incubated for 60 min at 30^{0}C. Then 43μl of DMSO (dimethyl sulfoxide) were added, and the cells were heat shocked for 10 min at 42^{0}C. Cells were then washed with 1 ml of water, resuspended in 0,5 ml of water and spread on two plates with selective medium (lacking adenine). Non-transformed cells were plated in parallel on another plate with the same medium, as negative control. The plates were incubated at 30^{0}C and after three days the appearance of adenine-independent colonies was monitored.

3. Checking of the DNA fragment integration at the desired locus in the transformed cells

The correct integration, through homologous recombination, of the DNA fragment was checked by colony PCR (a method for DNA amplification directly from *S. pombe* colonies). The primers used in this step were: one primer complementary to a sequence inside fragment II, corresponding to the *nmt1* promoter (Vf) and the other complementary to a sequence from the cellular genome, inside the coding region of *rad32* gene (Vr).

4. Excision of the DNA sequence between the two *loxp* sites

A second transformation of the integrants was achieved with the PW7 plasmid (provided by prof. A.M. Carr) expressing the Cre recombinase, an enzyme that catalyzes the specific excision of the DNA fragment located between the two *loxp* sites through site-specific recombination (9). Thus the TAP-tag was placed in frame just upstream of the initiation codon of *rad32*. The PW7 plasmid also contains the *ura4* gene which confers uracil prototrophy and which was used as a selectable marker.

Following transformation, cells were plated on a selective medium lacking uracil and containing a limiting amount of adenine (10 mg/l), which allowed the selection of the transformants which integrated the plasmid and lost the *sup3-5* marker, becoming again adenine-dependent and being red colored in an adenine-limiting medium (10).

RESULTS AND DISCUSSION

In this work we constructed a linear DNA fragment containing a TAP-tag destined to be inserted upstream of the initiation codon of *rad32* gene and transformed it into an adenine-auxotrophic *S. pombe* strain. We obtained 20 adenine-prototrophic transformants. Four of them were checked for the correct insertion of the construct by colony PCR as described above. All four proved to have the correct insertion.

We then transformed one of the four strains with the PW7 plasmid encoding the Cre recombinase and selected for uracil-independent transformants (the plasmid conferred to the uracil-auxotrophic strain, which had been transformed, uracil prototrophy due to the *ura4* gene in the plasmid). One of the uracil-prototrophic transformants was spread on a medium with limiting adenine to look for colonies that have lost adenine prototrophy (in the adenine-limiting media these were red colored). Several hundreds of such colonies grew on the plate. They were supposed to have lost (by site-specific recombination between the *loxp* sequences) the fragment in-between (which contained the *sup3-5* gene which had been responsible for the adenine prototrophy) and have placed the TAP-tag in the *rad32* proximity, in frame with it and just upstream of the initiation codon.

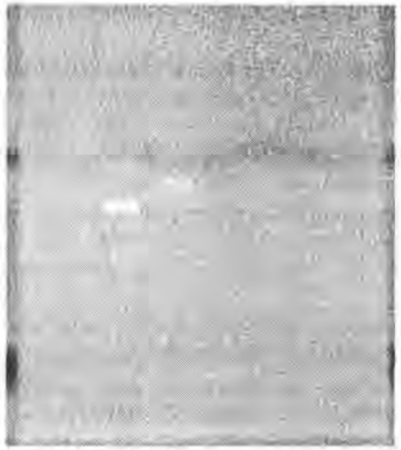


Fig. 3. The electrophoregram of the PCRs carried out for checking the removal of the fragment between the *loxp* sites: for lanes 1 and 2, see text for details; lane 3 contains a 1 kb fragment used as length reference

We checked this by colony PCR of one of the red colonies, using the IIf and IIIr primers (fig. 2). A fragment of about 1200 bp was amplified, as expected if the fragment in-between the *loxp* sequences had been removed (fig. 3, lane 2). We also tested the same colony with two other primers, one of them complementary to the *nmt1* sequence (Vf) and the other being Vr (fig. 2). As expected, no amplification occured indicating the removal of *nmt1* sequence (fig. 3, lane 1).

CONCLUSIONS

In this paper we described a method for N-terminal tagging of proteins in fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*, using the Cre-loxp recombination system. This procedure can be used for tagging non-essential proteins, as well as the ones that are essential for cell growth, taking into account that the inserted DNA fragment contains an artificial promotor which ensures the expression of an essential gene.

The protein which was tagged in this study is Rad32, involved in DNA repair and in the checkpoint mechanisms. The tagging was achieved by integrating a nucleotide sequence encoding the TAP-tag in the cellular genome, upstream of the *rad32* gene.

We intend to continue this study by evidencing the presence of the TAP-tag in fission yeast cells with IgG conjugated with peroxidase (Western blot analysis). Subsequently, the TAP-tagged Rad32 protein will be able to be investigated for its interaction with Rad50 and Nbs1 proteins within the complex involved in the repair of DNA double strand breaks. At the same time, the purification of this protein complex will enable the *in vitro* studying of its function. We are also in course of tagging, with the TAP-tag and with other tags, a number of other proteins involved in the response of fission yeast to genotoxic agents.

Acknowledgements: This work was supported by the Romanian Ministry of Education (grant 1224/2004).

REFERENCES

1. Wood V, Gwilliam R, Rajandream MA et al. The genome sequence of *Schizosaccharomyces pombe*. *Nature* 2002; 415 (6874): 871-880.
2. Herrero E, De la Torre MA, Valentin E. Comparative genomics of yeast species: new insights into their biology. *Int Microbiol* 2003; 6: 183-190.

3. Lehmann AR. Molecular biology of DNA repair in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Mutat Res* 1996 ; 363 : 147-161.
4. Chahwan C, Nakamura TM, Sivakumar S, Russell P, Rhind N. The fission yeast Rad32 (Mre11)-Rad50-Nbs1 complex is required for the S-phase DNA damage checkpoint. *Mol Cell Biol* 2003 ; 23 (18) : 6564-6573.
5. Tasto JJ, Carnahan RH, McDonald WH, Gould KL. Vectors and gene targeting modules for tandem affinity purification in *Schizosaccharomyces pombe*. *Yeast* 2001 ; 18 (7) : 657-662.
6. Werler PJH, Hartsuiker E, Carr AM. A simple cre-lox method for chromosomal N-terminal tagging of essential and non-essential *Schizosaccharomyces pombe* genes. *Gene* 2003 ; 304 : 133-141.
7. Siam R, Dolan WP, Forsburg SL. Choosing and using *Schizosaccharomyces pombe* plasmids. *Methods* 2004 ; 33 : 189-198.
8. Bahler J, Wu J-Q, Longtine MS et al. Heterologous modules for efficient and versatile PCR-based gene targeting in *Schizosaccharomyces pombe*. *Yeast* 1998 ; 14 : 943-951.
9. Iwaki T, Takegawa K. A set of loxP marker cassettes for Cre-mediated multiple gene disruption in *Schizosaccharomyces pombe*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004 ; 68 (3) : 545-550.
10. Alfa C, Fantes P, Hyams J, McLeod M, Warbrick E. *Experiments with fission yeast. A laboratory manual.* New York, Cold Spring Harbor : Cold Spring Harbor Laboratory, 1993.

NOUTĂŢI

PROTECŢIE ÎMPOTRIVA INTOXICAŢIEI CRONICE CU PLUMB ŞI ARSENIC

Expunerea la metale toxice rămâne o problemă a medicinii muncii şi igienei mediului larg răspândită în lume. În ultimul timp, au existat raportări ce arată incidenţa intoxicaţiei cu plumb la copii şi intoxicaţia cronică cu arsenic cauzate de apa potabilă contaminată din multe zone din Bengal (India) şi Bangladesh şi care au devenit o calamitate naţională. Expunerea la metale în doze mici la oameni se realizează pe cale aeriană, prin aportul alimentar şi apă. În general, plumbul şi arsenicul interferează cu anumite funcţii ale organismului, cum ar fi sistemul nervos central, sistemul hematopoietic, ficatul şi rinichii. În ciuda numeroşilor ani de cercetare, încă suntem departe de a avea un tratament eficient al intoxicaţiei cronice cu plumb şi arsenic. Tratamentul medical al toxicităţii acute şi cronice a plumbului şi arsenicului constă în agenţii chelatori. Aceştia sunt compuşi organici capabili că unească 2 ioni de metal pentru a forma structuri complexe de tip "ring-like" numite chelatori. Clinic, chelatorii au fost utilizaţi ca antidot în intoxicaţia acută şi cronică cu plumb sau arsenic. 2,3-dimercaprol (BAL) a fost mult timp la baza terapiei de chelare în intoxicaţia cu plumb sau arsenic. Acidul 2,3-dimercaptosuccinic (DMSA) a fost experimentat cu succes pe animale şi pe câteva cazuri umane de intoxicaţii cu plumb sau arsenic. DMSA ar putea constitui o metodă sigură şi eficientă în tratarea intoxicaţiei cu plumb sau arsenic, dar unul din dezavantajele majore ale chelării cu DMSA constă în incapacitatea sa de a îndepărta plumbul din spaţiile intracelulare datorită caracterului său lipofobic. Mai mult, DMSA nu asigură protecţia în sensul recuperării biochimice/clinice. Noua tendinţă în terapia chelatoare este de a utiliza tratamentul combinat. Acesta include utilizarea unor chelatori diferiţi din punct de vedere al structurii sau o combinaţie între un adjuvant şi un chelator, pentru ca, pe lângă mobilizarea plumbului, să determine o mai bună recuperare biochimică/clinică. Acest studiu încearcă să aducă informaţii actuale despre strategiile curente adoptate pentru un tratament sigur, eficient şi specific pentru două metale sau metaloizi toxici importanţi (Kalia K, Swaran JSF. *J Occ Health* 2006 ; 47 (1) : 1-21).

Corina Papaghiuc

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

BIOINGINERIE

ARTICOLE ORIGINALE

OPTIMIZARE MULTIOBIECTIV A CONTROLERELOR FUZZY ÎN RECUPERAREA NEURO-MUSCULARĂ

R. Ciorap[1], D. Arotăriţei[2], C. Corciovă[1], Fl. Topoliceanu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
1 Disciplina Măsurări fiziologice şi instrumentaţie biomedicală
2 Disciplina Calculatoare şi elemente de programare
3 Disciplina Bioingineria reabilitării

MULTIOBJECTIVE OPTIMIZATION FOR FUZZY CONTROLERS IN NEURO-MUSCULAR REHABILITATION (Abstract) : The multiobjective optimization problem could be generally formulated as minimization of vector objectives subject to a number of constraints and bounds. Among the non-derivative problems, genetic algorithms have been proved to be a good solution in addressing ill-posed problem. We applied the multiobjective optimization to fuzzy controler design in order to obtain a optimal solution that is often a compromise between different objectives. The application that are targeted in this paper is the e-health in neuro-muscular rehabilitation using electromiogrames. Because our application is implemented using a microcontroler with limited capabilities, that is flash memory, computational effort, and the clock frequency, the interest is to design the smallest fuzzy architecture possible in order to accomplish the objectives. The optimal set was used in order to achieves these objectives.

Key words : e-HEALTH, FUZZY CONTROLERS, NEURO-MUSCULAR REHABILITATION, ELECTROMIOGRAM

Recuperarea mobilităţii membrelor conferă pacienţilor un grad mai ridicat de independenţă în viaţa zilnică, iar sistemul de sănătate beneficiază de reducerea costurilor îngrijirii acestor pacienţi. La nivel mondial, o cercetare asiduă are loc în vederea utilizării stimulării electrice pentru pacienţii complet paralizaţi, recuperarea funcţională a mersului fiind un obiectiv al multor colective de cercetare. Stimularea electrică şi-a dovedit deja potenţialul în recuperarea terapeutică şi funcţională a unor grupe de pacienţi cu paralizii parţiale, dispozitivele medicale comerciale aducând importante beneficii atât pacienţilor cât şi sistemului de sănătate publică (1,2,3,4,5,6,7,8).

Având la bază aceste considerente, e-health vine în sprijinul persoanelor cu disabilităţi, în cazul nostru de natură neuro-motorie, pentru a beneficia de consultaţii medicale, fără a părăsi domiciliul şi chiar mai mult, de a adapta parametrii protezei sau a dispozitivului ajutător (*assistant device*) sub coordonarea şi monitorizarea directă a medicului curant. Aplicaţiile e-health se adresează în special asistenţei medicale la domiciliu, în particular pentru persoanele în vârstă ce stau mai mult acasă dar au nevoie să fie ţinuţi sub observaţie în mod continuu, precum şi tele-reabilitării şi monitorizării pacientului de la distanţă.

Lucrarea de faţă prezintă o interfaţă care detectează mişcarea şi activitatea musculară, o evaluează şi acţionează prin generarea unor stimuli electrici, prin intermediul unui sistem de controlere fuzzy (9) într-o schemă de control, în concordanţă cu dinamica mişcării.

Implementarea cu microcontrolere, care este extrem de eficientă sub raport cost-performanţă-utilitate-siguranţă, prezintă limitări de memorie, putere de calcul şi de capabilităţi de procesare a arhitecturilor de control complexe. Eliminarea acestui inconvenient se face prin utilizarea unui controler cu o arhitectură optimală: număr cît mai mic de funcţii de apartenenţă, cât mai puţine reguli de inferenţă şi funcţii de apartenenţă pe universul de discurs cât mai simplu de implementat, preferabil triunghiulare. Funcţii mai simple şi arhitectură redusă, înseamnă însă o eroare de aproximare mai ridicată la ieşirea controlerului şi parametri de control uneori nesatisfăcători, pentru aplicaţii de control în general, şi de recuperare neuro-motorie în special. De multe ori, aceste obiective sunt în opoziţie şi ca atare, trebuie găsită o soluţie de compromis între aceste obiective. Soluţia clasică este de încercare şi eroare, care prezintă dezavantajul unui consum mare de timp şi depinde şi de experienţa proiectantului. Algoritmii genetici s-au dovedit o tehnică alternativă eficientă în rezolvarea acestor tipuri de probleme, cunoscute în general ca optimizări multiobiectiv (10,11,12).

MATERIAL ŞI METODĂ

În aplicaţia de faţă am adoptat din literatură un model pentru muşchi scheletic care este o combinaţie între modelul Hill şi modelul activării stimulate prezentate în fig. 1 şi fig. 2.

Aşa după cum se observă din figură, modelul constă din trei elemente: elementul contractil (CE), elementul elastic serie (SE) şi elementul elastic paralel (PE). Alungirea totală va fi dată de suma lungimii elementului contractil (λ) şi a elementului elastic serie (λ_s):

$$l = \lambda + \lambda_s \qquad (1)$$

Pentru a elimina această divizare arbitrară a lungimii se va defini urmatorul raport:

$$\rho = \frac{\lambda_o}{\lambda_{os}} \qquad (2)$$

unde λ_o şi λ_{os} sunt lungimile elementului contractil şi a elementului elastic serie în repaos.

Forţa musculară va fi dată de suma forţei generate de elementul contractil (F_{CE}) şi cea generată de elementul elastic paralel (F_{PE}):

$$F_{mus} = F_{CE} + F_{PE} \qquad (3)$$

Pentru a determina expresia forţei generată de elementul contractil este necesară modelarea acestuia prezentată în fig. 3. Conform acestui model forţa generată de elementul contractil va fi:

$$F_{CE}(N_a, \varepsilon, \dot{\varepsilon}) = N_a(u) \cdot F_l(\varepsilon) \cdot F_v(\dot{\varepsilon}) \quad (4)$$

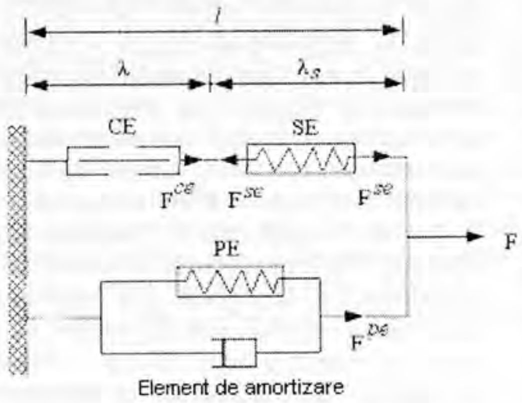


Fig. 1. Modelul utilizat

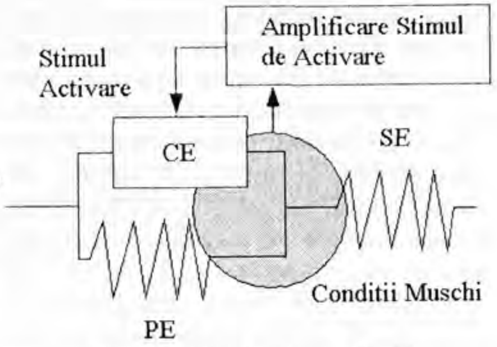


Fig. 2. Modelul utilizat - detalii

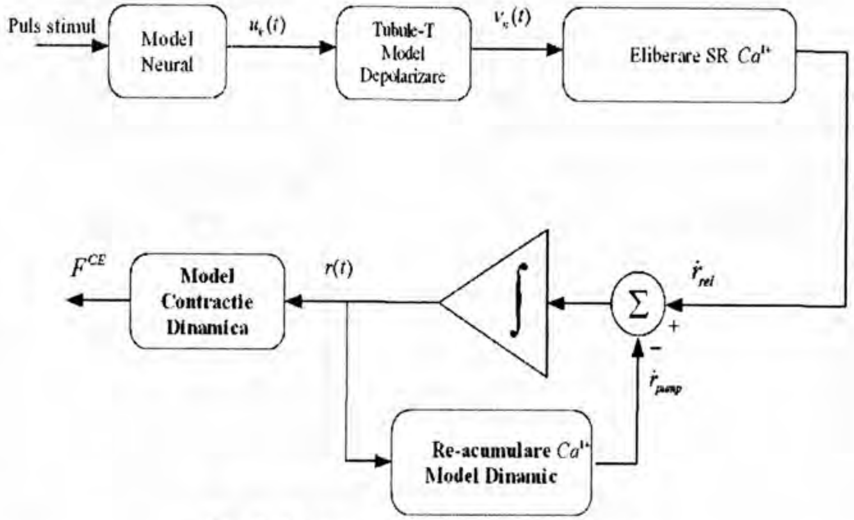

Puls stimul
Model Neural
u_v(t)
Tubule-T Model Depolarizare
v_v(t)
Eliberare SR Ca²⁺
F^CE
Model Contractie Dinamica
r(t)
∫
Σ
ṙ_rel
+
-
ṙ_pump
Re-acumulare Ca²⁺ Model Dinamic

Fig. 3. Modelare utilizată în expresia forţei

unde N_a = starea activă; F_l = forţa izometrică maximă; F_v = forţa ce apare ca rezultat al tensionării; u = stimulul de activare; ε = efortul.

După definitivarea modelului muscular s-a trecut la implementarea în mediul MATLAB a structurii controlerului fuzzy adoptate prezentate în fig. 4. Structura definită în MATLAB este prezentată în fig. 5. Sistemul fuzzy 1 are două variabile de intrare: amplitudinea EMG voluntară (A_r) şi variaţia amplitudinii faţă de momentul anterior (DA_r) în condiţiile exercitării aceluiaşi efort. Pentru aceste variabile au fost alese trei grade lingvistice (mică, medie, mare), funcţiile de apartenenţă fiind triunghiulare.

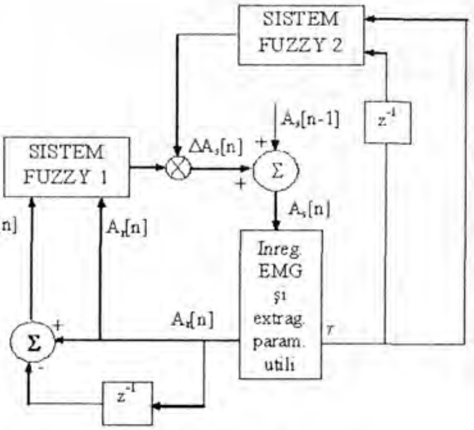


Fig. 4. Modelul structurii de control

Controlul fuzzy propus acţionează asupra parametrilor semnalului de excitaţie, în acest fel obţinându-se o ieşire de bază: amplitudinea pulsului. Pentru fuzzificarea parametrilor semnalului de excitaţie s-au folosit funcţii de apartenenţă triunghiulare fiind adoptate 5 grade lingvistice (foarte mică, mică, medie, mare, foarte mare).

Cel de al doilea sistem fuzzy modelează oboseala musculară. În momentul în care apare oboseala musculară, amplitudinea contracţiilor musculare începe să scadă. Din momentul în care amplitudinea scade sub o valoare impusă (de obicei amplitudinea contracţiei musculare voluntare la începerea antrenamentului) se porneşte contorizarea timpului în care amplitudinea scade sub valoarea inferioară prestabilită. Timpul scurs până la atingerea pragului minim şi implicit la oprirea stimulării este dependent de gradul de oboseală a muşchiului. Pentru un muşchi neantrenat acest timp va fi mic

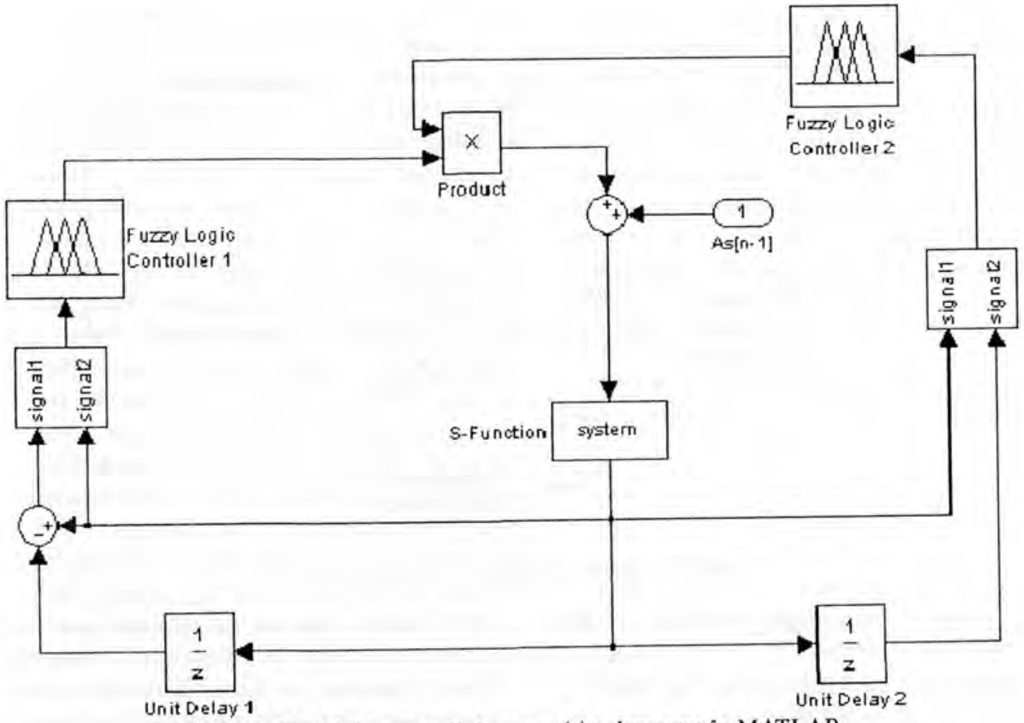


Fig. 5. Modelul structurii de control implementat în MATLAB

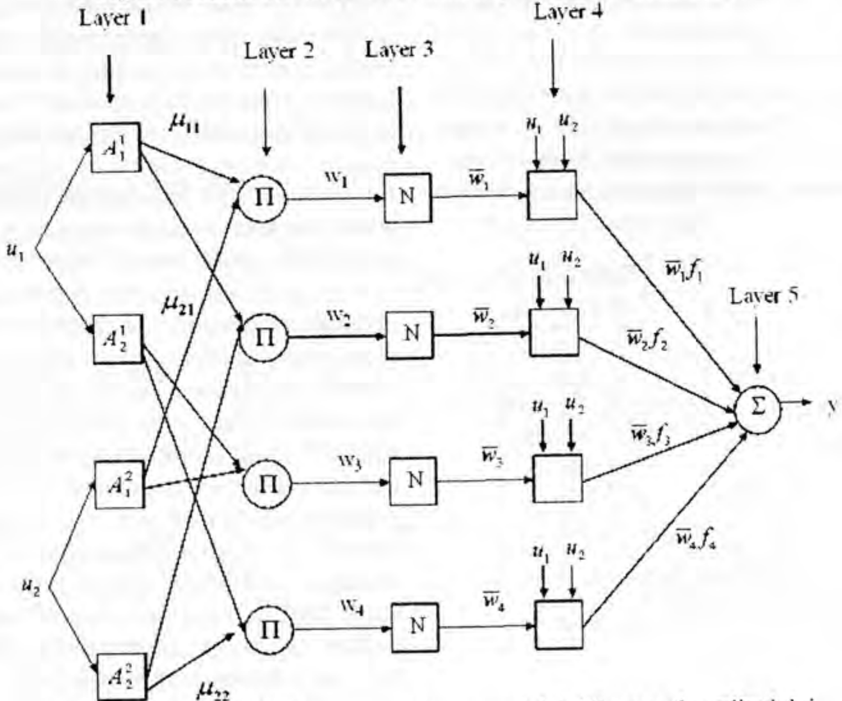


Fig. 6. Arhitectura ANFIS corespunzătoare modelului Sugeno de ordinul doi

dar va creşte pe masură ce recuperarea musculară avansează.

Din aceste motive am ales ca variabile de intrare timpul din momentul în care amplitudinea contracţiei musculare scade sub valoarea iniţială şi se atinge pragul stabilit pentru întreruperea stimulării la pasul curent şi variaţia acestuia faţă de pasul anterior. Atât pentru variabilele de intrare cât şi pentru cele de ieşire s-au adoptat funcţii de apartenenţă triunghiulare cu cate trei grade lingvistice (mic, mediu, mare).

Sistemele neuro-fuzzy s-au demonstrat a fi apoximatori universali. Această proprietate extrem de importantă a făcut în structurile neuro-fuzzy o soluţie foarte potrivită pentru modelare de tipul black-box. Structura ANFIS este prezentată în fig. 6. Să considerăm primele patru reguli de inferenţă şi ecuaţiile de funcţionare ale arhitecturii :

$$\begin{aligned} &R_1 : daca\ u_1\ este\ A_1^1\ si\ u_2\ este\ A_1^2 \\ &\quad atunci\ \ f_1 = p_1 \cdot u_1 + q_1 \cdot u_2 + r_1 \end{aligned} \qquad (5)$$

$$\begin{aligned} &R_2 : daca\ u_1\ este\ A_1^1\ si\ u_2\ este\ A_2^2 \\ &\quad atunci\ \ f_2 = p_2 \cdot u_1 + q_2 \cdot u_2 + r_2 \end{aligned} \qquad (6)$$

$$\begin{aligned} &R_3 : daca\ u_1\ este\ A_2^1\ si\ u_2\ este\ A_1^2 \\ &\quad atunci\ \ f_3 = p_3 \cdot u_1 + q_3 \cdot u_2 + r_3 \end{aligned} \qquad (7)$$

$$\begin{aligned} &R_4 : daca\ u_1\ este\ A_2^1\ si\ u_2\ este\ A_2^2 \\ &\quad atunci\ \ f_4 = p_4 \cdot u_1 + q_4 \cdot u_2 + r_4 \end{aligned} \qquad (8)$$

$$w_j = \prod_{k=1}^{m} \mu_{ki_k} \qquad (9)$$

$$\overline{w}_j = \frac{w_j}{w_1 + w_2 + \ldots + w_m} = \frac{w_j}{\sum_{k=1}^{m} w_k} \qquad (10)$$

$$y = \sum_k g_k = \sum_k \overline{w}_k \cdot f_k = \frac{\sum_k w_k \cdot f_k}{\sum_i w_i} \qquad (11)$$

Găsirea unui controler pentru un sistem dat pentru satisfacerea unui număr de obiective este o problemă curentă de proiectare. Cele mai utilizate obiective sunt: stabilitatea în buclă închisă, timpul de ridicare, *overshoot*, câştigul şi margine fază, răspunsul la perturbaţii mici, robusteţea şi mărginirea. Din punct de vedere teoretic, s-a demonstrat că în cazul sistemelor lineare invariante în timp, obiectivele enumerate mai sus sunt convexe în raport cu funcţia de transfer în buclă închisă. Anumite probleme cum ar fi stabilitatea controlerului în buclă deschisă sau complexitatea scăzută a controlerului pot conduce la o problemă de optimizare non-convexă. Problemele neliniare au de asemenea dificultăţi mari de rezolvare şi soluţiile matematice pot fi foarte complexe.

Problemele de optimizare un singur obiectiv conduc la minimizarea (sau maximizarea) a unei funcţii de cost, în care este luat in considerare un singur obiectiv. Spre deosebire de aceasta, problemele de optimizare multiobiectiv iau în considerare două sau mai multe obiective care trebuie să fie minimizate (maximizate) simultan. Unele obiective pot fi în competiţie şi ca urmare, o minimizare simultană nu este posibilă, ci doar o valoare de compromis între obiective. Uneori, numărul de obiective poate fi foarte mare, de 16 sau chiar mai mult, ceea ce face din acest domeniu o zonă importantă de cercetare.

Putem împărţi, în mare, algoritmii de optimizare în două categorii: derivativi şi non-derivativi. Algoritmii derivativi caută un minim (maxim) folosind o căutare de tip gradient. Metoda garantează găsirea unui minim dar nu garantează ca acest minim este şi global, nu doar local. Metodele care depăşesc aceasta dificultate sunt în general complicate şi se referă doar la soluţii pe o problema specifică.

Între algoritmii non-derivativi, algoritmii genetici s-au dovedit o soluţie buna în acest domeniu de probleme.

Problema optimizării multiobiectiv poate fi formulată în general, ca minimizarea unui vector obiectiv, $J_t(x)$ supus unui număr de constrângeri şi limite:

$$\min J_t(x), x \in \Re^n, \Omega = \{x, x \in \Re^n\} \ (12)$$

$$\textit{conditionat} \quad \begin{matrix} g(x) \le 0 \\ h(x) = 0 \end{matrix} \ (13)$$

$$J = [J_1, J_2, ..., J_m]^T \ (14)$$

$$x = [x_1, x_2, ..., x_n]^T \ (15)$$

$$g = [g_1(x), g_2(x), ..., g_{m1}]^T \ (16)$$

$$h = [h_1(x), h_2(x), ..., h_{m2}]^T \ (17)$$

unde $J_t = [J_1, J_2, \dots, J_m]$ este funcţia obiectiv iar x este vectorul de proiectare.

Pentru oricare două puncte care sunt numite în mod curent soluţii candidat, $V_1, V_2 \in \Omega$, V_1 domină V_2 în sens Pareto dacă şi numai dacă:

$$\begin{cases} f_i(V_1) \le f_i(V_2), \forall i \in \{1, ..., m_1\} \\ f_j(V_1) < f_j(V_2), \textit{for at least one } j \in \{1, ..., m_1\} \end{cases} (18)$$

Setul Pareto este set soluţie optimal Pareto (OP) în domeniul proiectării şi frontul Pareto este setul OP în domeniul obiectiv. S-a folosit algoritmul MOGA, propus de (13,14) cu patru obiectivele: overshoot, timp de ridicare şi complexitate a arhitecturii neuro-fuzzy (număr funcţii de apartenenţă şi parametrii ceilalţi ai structurii neuro-fuzzy). Algoritmul genetic este aratat în cele ce urmează:

```
Creează populaţie de cromozomi
Repetă pentru Gmax generaţii
        Decodează cromozom
        Evaluează individuali
      Asignează ranguri la individuali
      Combină individuali
            Estimează nişele
                Selectează individuali
            Încrucişare
      Mutaţie
            Imigrare
      Creează o nouă populaţie
      Avansează la o nouă generaţie.
```

Pentru selecţia obiectivului structură se foloseşte o reprezentare grafică, ca mai jos. Se selectează linia care reprezintă cel mai bine compromisul dintre cele patru obiective.

REZULTATE

Aplicaţia de control este dezvoltată în jurul sistemului de dezvoltare bazat pe microcontrolerul ADuC812 cu ajutorul căruia se implementează atât convertorul A/D pentru achiziţia EMG cât şi convertorul D/A pentru generarea stimulilor.

Interfaţa cu utilizatorul a fost scrisă în CVI. Din meniul Stimulare se pot seta parametrii semnalului de stimulare şi anume: amplitudinea iniţială a semnalului de stimulare, numărul de impulsuri de stimulare, durata impulsului, durata dintre impulsuri, numărul de „salve" pe secunda (perioada trenurilor de impulsuri).

Tot cu această interfaţă se generează stimulul necesar. Se stabileşte de către operator durata pulsului numărul de pulsuri pe tren şi intervalul dintre trenurile de pulsuri şi aplicaţia citeşte dintr-un fisier generat de MATLAB valoarea amplitudinii.

Pentru amplificarea stimulului şi realizarea izolaţiei cu pacientul s-a utilizat un modul de amplificare cu izolaţie de la electromiograful ESAOTE Reporter.

În aceste situaţii se realizează o adevărată electro-gimnastică musculară, care nu oboseşte pacientul, completează şi facilitează kinetoterapia activă. Mai adăugam, că prin electrogimnastică se pot obţine efecte relaxante asupra musculaturii cu contracturi reflexe ce apar în vecinatatea articulaţiilor inflamate sau lezate, contribuind la cedarea durerii cauzate de hipertonia musculară şi de *redorile* articulaţiilor afectate.

În fig 8 se prezintă amplificatorul pentru achiziţia EMG ce se conectează cu sistemul de dezvoltare bazat pe microconvertorul ADuC812, hardware realizat pe PCB.

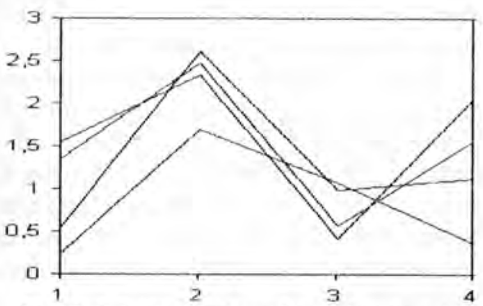


Fig. 7. Selecţie Pareto, schemă de principiu

Fig. 8. Amplificatorul pentru achiziţia EMG

În optimizarea controlerului fuzzy s-au luat în consideraţie ca funcţiile de apartenenţă sunt în număr $n \in \{2, 3, ..., 15\}$. Este cunoscut din literatură că lucrul cu vectori peste o anumită dimensiune începe să mărească efortul de lucru computaţional în mod exponenţial, făcând problema intractabilă, oricare ar fi algoritmul de învăţare folosit. Pentru controlerul din schema de control prezentată, soluţia optimă s-a găsit a fi 3, 5 şi două funcţii de apartenenţă pe fiecare din intrări, în ordine.

Pentru a putea reprezenta valorile pentru fiecare obiectiv, acestea au fost scalate, în intervalul [0,1]. Numărul de generaţii considerat pentru fiecare caz a fost de 6000, cu 20 de individuali în fiecare generaţie la start, gap-ul de generaţii 0.9.

DISCUŢII

Obiectivele propuse au fost atinse numai pe baza unei cooperari multidisciplinare, ca o consecinţă a necesarului de cunoştinţe dintr-o diversitate de discipline.

Reacţia muşchilor paralizaţi la stimulul electric depinde de parametrii stimulului electric. Astfel, bazat pe etapa de documentare şi experimente, au fost stabilite empiric valorile domeniilor parametrilor de stimulare, şi varianta optimală a alegerii parametrilor astfel încât criterii ca: reducerea oboselii muşchiului, activarea rapidă, forţa dezvoltată cât mai mare etc., să poată fi îndeplinită. Stabilirea funcţiilor de apartenenţă a gradelor lingvistice şi a setului de reguli şi implementarea unei controler fuzzy software a fost realizată după determinarea acestor parametri şi analiza lor statistică.

Componentele de comunicare realizează o interfaţă pacient - sistem prin intermediul diverselor canale de comunicare *(Internet Protocol link*, GSM etc.). Scopul realizării de comunicaţie în acest proiect a acestui serviciu a fost să fie simplu de folosit, robust, sigur, portabil şi dinamic.

Funcţiile de apartenenţă triunghiulare sunt mult mai uşor de implementat pe controlere care în general au memorie *flash limitată*, pentru controlere care au un preţ relativ scăzut. Implementarea cu alte funcţii de apartenenţă, precum gausiene, este în general efectuată cu tabele de aproximare a funcţiilor şi interpolare lineară pentru valori lipsă. Această metodă s-a dovedit a fi consumatoare de timp pentru controlerul utilizat, în fapt pentru gama de controlere cu aceiaşi parametri. Valoarea erorii la ieşirea controlerului poate fi inanceptabilă dacă scalarea funcţiilor de apartenenţă gaussiene sau de tip clopot este făcută pe o scară prea redusă, iar o scară prea mare duce la un consum exagerat de memorie *flash*.

S-a studiat şi o a doua strategie pentru a reduce efortul de calcul şi a elimina alte inconveniente, luând în considerare faptul că fiecare pacient are specificul său. Aceasta se bazează numai pe evaluarea amplitudinii EMG la momentul curent şi a răspunsului la stimulare la momentul anterior.

S-a realizat mai întâi simularea sistemului de control utilizând mediul Matlab şi Simulink (dinamica muşchiului), folosind şase modele pentru muşchi pentru cele două variante de bază, existente în literatură. Abordarea de sistem cu model de referinţă, deşi promiţătoare pare a fi dificil de aplicat, în cadrul sistemului cu controler neuro-fuzzy datorită dificultăţilor de a găsi un model de referinţă adecvat care să satisfacă cerinţele de frecvenţă, stabilitate şi *overshoot*.

CONCLUZII

Rezultatele obţinute în determinarea parametrilor controlerelor fuzzy cu structuri optimale implementabile pe sisteme cu microcontrolere cu memorie *flash* au arătat viabilitatea şi eficienţa algoritmilor propuşi.

Având în vedere ca optimalitatea considerată nu se referă numai la structură ci şi la alte obiective, specifice cerinţelor unui controler pentru stimulare neuro-musculară, putem spune că soluţia aleasă este superioară celor bazate pe tehnici de gradient sau gradient cu tehnică euristică pentru optimizare obiectiv unic.

Un dezavantaj al soluţiei propuse este timpul mare de găsire al soluţiei pentru o eventuală adaptare *online*. Ca atare, se propune utilizarea soluţiei de adapare *offline* pentru parametrii iniţiali de setare, urmând ca micile corecţii în funcţie de pacient să se facă ulterior, prin algoritmi simpli, euristici, cum ar fi încercare şi eroare.

BIBLIOGRAFIE

1. Binder/Macleod SA, McDermond LR. Changes in the force-frequency relationship of the human quadriceps femoris muscle following ellectrically and voluntary induced fatigue. *Phys Therap* 199 ; 72 : 92-104.
2. Karu ZZ, Durfee WK, Barzali AM. Reducing muscle fatigue in FES application by stimulating with N-pulse trains. *IEEE Trans Biomed Eng* 1995 ; 42 : 809-817.
3. Khang G., Zajac FE. Paraplegic standing controlled by functional neuromuscular stimulation : Part II-Computer simulation studies. *IEEE Trans Biomed Eng* 1989 ; 36 : 885-894.
4. Crago PE. Muscle Input-Output model : The static dependence of Force on Length, Recruitment and Firing period. *IEEE Trans Biomed Eng* 1992 ; 39 : 871-874.
5. Durfee WK, Palmer KI, Estimation of Force-Activation, Force-Length, and Force-Velocity Properties in Isolated, Ellectrically Stimulated Muscle. *IEEE Trans Biomed Eng* 1994 ; 41 : 205-216.
6. Watanabe T, Futami R, Hoshimiya N, Handa Y. An Approach to a Muscle Model with a Stimulus Frequency-Force Relationship for FES Applications. *IEEE Trans Rehab Eng* 1999 ; 7 : 12-18.
7. Davoodi R, Andrews B. Computer Simulation of FES Standing Up in Paraplegia : A Self-Adaptive Fuzzy Controller with Reinforcement Learning. *IEEE Trans Reha Eng* 1998 ; 6 : 151-161.
8. Ferrarin M, Pedotti A. The Relationship Between Electrical Stimulus and Join Torque : A Dynamic Model. *IEEE Trans Rehab Eng* 2000 ; 8 : 342-352.
9. Jang J.-S.R. Inverse learning for fuzzy controller design. *Proceedings of the 4th IEEE Conference on Control Applications* 1995 ; 335–340.
10. Goldberg DE. *Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning*. Loc de apariţie : Addison-Wesley Pub. Co, 1989.
11. Fonseca CM, Fleming PJ. Multiobjective Optimal Controler Design with Genetic Algorithms. *Proceedings CONTROL'94* Coventry 1994 ; 1 : 745-749.
12. Fonseca CM, Fleming PJ. Multiobjective optimization and multiple constraint handling with evolutionary algorithms-Part II : Application example, *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics* 1998 ; 28 Part A (1) : 38-47.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2006 – vol. 110, nr. 2

MEDICINĂ DENTARĂ ACTUALITĂŢI

PROCEDURI DIAGNOSTICE ÎN TRAUMATISMELE DENTO-PARODONTALE

Raluca Dragomir[1], I. Dănilă[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Endodonţie
2 Disciplina de Dentistică preventivă

DIAGNOSTIC PROCEDURES IN DENTAL TRAUMA (Abstract): Dental trauma is an emergency. In such situations an early diagnosis to determine the nature and extent of the trauma is needed, through an comprehensive investigation including the circumstances of tre traumatic event, the medical history and a complete clinical and paraclinical evaluation. **Key words**: DENTAL TRAUMA, CLINICAL EXAMINATION, TRANSILLUMINATION, RADIOGRAPHIC EVALUATION

Medicul stomatolog este solicitat des să acorde asistenţă persoanelor care au suferit traumatisme dentare. Acestuia îi revine sarcina să pună diagnosticul - dificil dintr-o singură privire – să-şi dea seama de urmările imediate şi tardive, să adopte o conduită terapeutică rapidă şi decisivă, găsindu-se în faţa unei adevărate urgenţe, atât stomatologice cât şi medico-chirurgicale.

De asemenea, aspectele clinice variate ale consecinţelor traumatice îngreunează şi ele stabilirea unei conduite terapeutice adecvate.

În faţa unui traumatism dentar, clinicianul trebuie să determine natura şi extinderea leziunii, printr-o investigare atentă şi sistematizată, incluzând circumstanţele în care s-a produs accidentul, istoricul medical al pacientului şi examenul clinic amănunţit. Contextul în care s-a produs traumatismul dento-parodontal, deseori leziuni asociate de ordin medical general (comoţia cerebrală, traumatism maxilo-facial), implicaţiile sale imediate şi în timp, fac ca acesta să fie considerat o urgenţă, atât în ceea ce priveşte diagnosticul cât şi tratamentul.

În caz de traumatism dentar este indicat ca toate datele să fie grupate într-o foaie de observaţie din două motive :

- pe de o parte acestea sunt întotdeauna cazuri urgente, diferite de cazurile curente ale asistenţei medicale stomatologice,
- pe de altă parte, pentru a dispune de toate datele în vederea planificării tratamentului şi urmărirea evoluţiei în timp.

ANAMNEZA

Obţinerea datelor cu privire la accidentul traumatic presupune o serie de întrebări cheie cu valoare fundamentală în evaluarea situaţiei şi în conduita terapeutică.

Istoricul furnizează o serie de informaţii despre "când", "cum" şi "unde" s-a produs accidentul, timpul scurs din momentul accidentului, până la sosirea la cabinetul medical (1). Întrebările asupra stării generale în perioada cuprinsă între accident şi examen sunt puse natural asupra locului (mijlocului) şi modului de conservare a dintelui expulzat, care sunt in mod egal la fel de importante.

Anamneza accidentului trebuie completată cu o anamneză de medicina generală (anamneza riscurilor) pentru a strânge informaţii asupra bolilor, tratamentelor medicale şi eventual asupra medicamentelor consumate (2).

Trebuie in mod egal să se obţină date asupra calităţii imunizării contra tetanosului şi în caz de eşec aceasta trebuie completată.

Locul şi circumstanţele traumatice au o mare importanţă din punctul de vedere al riscului de contaminare diferenţiat în funcţie de imunizarea antitetanică.

În caz de rănire suspectă sau la persoanele la care nu se cunosc antecedentele va fi prudent să se adreseze pacientul unui serviciu de urgenţă chirurgicală, menţionându-se în foaia de observaţie locul accidentului şi natura acestuia.

Orice leziune orală trebuie considerată contaminată şi ridică necesitatea tratamentului profilactic antitetanic.

În cazurile de prezentare tardivă la cabinetul stomatologic, suntem obligaţi de a lua în considerare nu numai leziunile iniţiale, ci şi evoluţia şi complicaţiile inerente apărute în lipsa asistenţei sau ce tip de asistenţă a primit la timpul respectiv (3).

Istoricul medical conţine prezentarea condiţiilor medicale care pot influenţa tratamentul.

Istoricul dentar precizează dacă dintele a mai fost traumatizat şi date cu privire la tratamentele efectuate, manifestările subiective legate de durere sau altă simptomatologie.

Absenţa durerii nu înseamnă lipsa leziunii traumatice şi nici mortificarea pulpară. Durerea poate fi mascată de starea de şoc traumatic, local sau general (5).

Durerea exprimată ca rezultat al aducerii dinţilor în ocluzie poate indica deplasarea dinţilor sau un traumatism al ţesuturilor de suport dentare. Natura modul şi timpul scurs de la producerea accidentului influenţează evoluţia leziunilor, consecinţele pe termen scurt şi lung şi conduita terapeutică.

Examinarea clinică a pacientului va trebui să fie realizată după o schemă sistematică şi amănunţită.

Examenul clinic iniţial include observarea pacientului o perioadă de timp pentru a depista eventualele complicaţii neurologice, traumatisme maxilo-faciale.

EXAMENUL EXTRAORAL

Prin examenul extraoral, starea generală a pacientului trebuie imediat stabilită. Dacă a fost accidentat capul, trebuie exclusă prezenţa leziunilor centrale ale creierului.

În cazul pierderii cunoştinţei (somnolenţă, amnezie), vomismente, dureri de cap, trebuie neapărat luată în considerare o comoţie cerebrală.

Sângerări din nas ţi urechi, o reacţie unilaterală a pupilei, sunt probleme care pot atenţiona asupra unei plăgi craniene sau a unor leziuni cerebrale. În prezenţa semnelor clinice şi/sau anamnestice ale unei răni foarte grave, pacientul trebuie imediat prezentat medicului de gardă la spital.

În urma examenului extraoral trebuie notate rănile, sângerările, tumefacţiile, asimetriile şi deplasările din zona cranio-facială.

Un examen neurologic simplu, al principalilor nervi ai feţei, este întotdeauna indicat (nervul facial, nervul trigemen).

Se palpează cu deosebită atenţie, mai ales la persoanele care au suferit un traumatism prin cădere :

- condilii mandibulari – static şi dinamic
- contururile osoase maxilare/ mandibulare
- arcadele zigomatice.

Examinarea traiectoriei de închidere/ deschidere a gurii permite reperarea unei deviaţii asimetrice care evidenţiază o fractură fie la nivelul mandibulei, fie la nivelul articulaţiei temporo-mandibulare.

Schimbarea în alinierea dinţiilor şi a rapoartelor ocluzale ce sunt datorate traumatismului, ca şi fracturile alveolare trebuie, de asemenea, observate.

Examenul clinic al ţesuturilor moi extraorale şi intraorale (contuzii, plăgi hemoragice) se va face cu multă atenţie, după o prealabilă toaletă, deoarece acestea sunt susceptibile de a da o falsă imagine a gravităţii leziunilor dentare. Un hematom al buzei superioare se asociază frecvent cu leziuni ale mucoasei labiale şi poate indica o fractură intraalveolară şi deci o indicaţie pentru examen radiologic.

Leziuni ale mucoasei procesului alveolar pot indica o fractură a acestuia chiar în absenţa semnelor clinice sau radiologice.

EXAMENUL ENDOBUCAL

Examenul endobucal în general, după un traumatism dentar, cuprinde control vizual, palpare, transiluminare, test de percuţie, periotest şi teste de vitalitate

Cu ocazia unui examen endobucal, se înregistrează statusul dentar şi de asemeni este evidenţiată, la copii faza de evoluţie a dentiţiei (2).

Leziunile dentare sunt, în continuare, examinate cu precizie şi cele ale diferitelor ţesuturi alveolo dentare, notate dupa documentaţia TEPAG (T-tooth, E-endodontium, P-periodontium, A-alveola, G-gingiva)(5).

Dinţii vecini şi antagonişti, aparent neatinşi, trebuie şi ei să fie examinaţi. Trebuie efectuat un control al gingiei şi ţesuturilor moi alăturate dinţilor, (plăgi contuze, escoriaţii, vindecări, corpi străini, perforaţii de buză).

Prezenţa leziunilor de os maxilar (deplasări, sechestre, fragmente de os), trebuie să fie examinate şi identificate.

Examinarea sistematică a arcadelor dentare implică : starea de igienă orală, satusul dento-parodontal precum şi stări patologice legate de traumatisme ca : fracturi dentare, deplasări dentare.

Cu un spot luminos, proiectat direct pe dintele curat şi uscat se examinează culoarea dintelui traumatizat în comparaţie cu dintele alăturat şi antagonişti netraumatizati (fig. 1).

Palparea sistematică şi cu blândeţe a fiecărui dinte (cu pulpa degetului în spatele dintelui şi fără a exercita presiuni prea mari) stabileşte gradul de deplasare şi mobilitate a dintelui.

Mobilitatea asociată a altor dinţi, indică fractura de os alveolar (dinţii ataşaţi la tăblia osoasă fracturată ce se mobilizează împreună cu aceasta).

Testele pentru mobilitate şi percuţie trebuie făcute cu blândeţe deoarece pot fi dureroase. Percuţia cu un instrument bont oferă date asupra interesării ligamentului parodontal. Percuţia poate fi de asemeni utilizată pentru a determina dacă apexul unui dinte a perforat tabla corticală sau dacă dintele a fost înfundat (anchiloză). În ambele situaţii apare un ton înalt şi metalic (6).

Răspunsul pulpei la *testele de vitalitate* nu este concludent imediat după traumatism din cauza şocului traumatic, dar permite un nivel bazal de comparaţie cu testăriile ulterioare de sensibilitate, ele nu indică prezenţa sau absenţa circulaţiei sangvine pulpare.

După traumatismul dentar, capacitatea de conducere terminală a filetului nervos şi/sau receptorii senzoriali sunt suficient de afectaţi pentru a inhiba impulsurile de la stimulii electrici şi termici. Aceste situaţii fac dintele traumatizat vulnerabil la citiri false, negative ale testelor (6).

S-a demonstrat că este nevoie de o perioadă de 9 luni pentru ca circulaţia pulpară coronară să revină la normal la un dinte traumatizat (6), translaţia de la un răspuns negativ la unul pozitiv la testele de vitali-

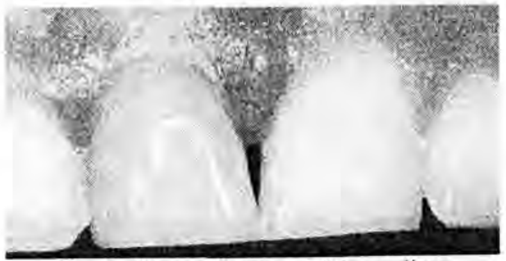


Fig. 1. Discromie coronară la un dinte traumatizat

tate poate fi considerată un semn de însănătoşire pulpară. Repetarea răspunsului pozitiv poate fi considerată un semn de sănătate pulpară.

Trecerea de la un răspuns negativ la unul pozitiv este o indicaţie că ţesutul pulpar merge probabil spre regenerare.

Persistenţa răspunsului negativ sugerează că pulpa a suferit modificări ireversibile, dar, şi aşa, nu absolute.

Se supraveghează vitalitatea dintelui timp de 2 ani, din 3 în 3 luni în primul an şi la 6 luni, în următorul an.

Scopul acestor teste este de a evalua modul de evoluţie a statusului fiziologic pulpar al dintelui traumatizat. Rezultatele acestor comparaţii, împreună cu radiografiile repetate, testarea prin palpare şi percuţie şi examenul clinic care reţine modificarea de culoare a dintelui şi eventual tumefieri regionale determină statusul pulpei acestor dinţi. În final, examenul radiologic completează evaluarea clinică a ariei traumatizate.

Diagnosticul pulpei imediat după o leziune a dintelui poate fi mai dificil, într-o contuzie, o elongare sau o zdrobire apicală. Dacă dintele răspunde fără nici o îndoială la testul de vitalitate (termic, electric), rezultatul este clar: sensibilitatea pulpei semnifică vitalitate.

Dacă nu există nici o reacţie netă, rezultatul nu are iniţial valoare informativă. Pe de o parte ruperea totală a pulpei este posibilă, ceea ce are drept consecinţa necroza pulpară a unui dinte a cărui creştere nu este terminată.

Pe de altă parte, o iritaţie apicală poate antrena pierderea (temporară) a sensibilităţii.

Un diagnostic radiografic furnizează în alte cazuri indicaţii asupra posibilităţii unei ruperi sau dislocări a pulpei.

Observaţia clinică (percuţie, palpare) efectuată *imediat* după accident, nu dă nici o informaţie asupra stării pulpei.

Este utilă deci efectuarea testelor clinice de sensibilitate şi examenul radiologic. Controalele radiografice sunt indicate atunci cînd diagnosticele clinice de vitalitate pulpară sunt incerte. Primul control trebuie să fie efectuat în 2-3 săptămîni după traumatism pentru a putea detecta cu rapiditate rezorbţia radiculară externă, indusă de infecţie (6).

Necroza pulpară după un traumatism dentar trebuie să fie în principiu diagnosticată şi tratată cu rapiditate, consecvenţă şi competenţă pentru a evita cu certitudine o rezorbţie radiculară externă dată de o infecţie şi deci pierderea iminentă a dintelui.

Măsurătorile regulate ale mobilităţii dentare cu ajutorul aparatului (periotest) sunt de asemeni foarte utilizate. O creştere nefiziologică a valorilor periotestului poate da indicaţii clare asupra unei rezorbţii radiculare externe prin infecţie, mai mult decît examenele radiografice.

DIAGNOSTICUL

Diagnosticul unei avulsii dentare urmează schema deja cunoscută: anamneza – examen - diagnostic.

CRITERII CLINICE

În traumatologia modernă, nu trebuie descrise doar leziunile dentare în funcţie de tipul de fractură sau de luxaţie, ci şi leziunile diferitelor componente ale unităţii alveolo-dentare ce trebuie bine cercetate.

Examenul clinic al unei leziuni prin avulsie, este descris mai jos cu ajutorul clasificării TEPAG (7).

Ţesut dur dentar - Într-o avulsie, prezenţa simultană de leziuni ale ţesuturilor dentare, este mai degrabă rară deoarece la originea leziunii traumatice este de regulă şocul.

Dacă ţesutul dur dentar prezintă totuţi o leziune, trebuie să înregistrăm exact întinderea ţi alura. În cazul în care lipsesc mici particule care sunt dislocate în alveolă sau în plăgile părţilor moi (în principal buza inferioară şi mai rar în buza superioară sau limbă), acestea vor trebui îndepărtate.

Endodonţiul - Mecanismul leziunii antrenează o deschidere pulpară totală în zona foramenului apical. În funcţie de nivelul de maturizare apicală sau de apexificare, forma de expunere a pulpei variază.

Parodonţiul - Fibrele parodontale se rup complet în timpul unei avulsii ceea ce determină expulzia, în general completă a dintelui din alveolă. Starea desmodonţiului rezidual pe suprafaţa radiculară este determinată în principal de timpul extraoral şi de mijloacele de conservare.

Osul alveolar - După o dislocare totală a dintelui, alveola se umple în general cu un cheag de sânge. O fractură sau un fragment din peretele alveolar sunt rareori observate dupa o luxaţie dentară, trebuie chiar să evităm tracţionarea şi fragmentările de os. Osul alveolar care este supus unei fisurări sau unei fracturi, prezintă o anumita elasticitate doar la pacienţii tineri.

Gingia - Dintele se "agaţă" în gingie în regiunea de ataşament supracrestal. Gingia rămâne, ca regulă generală, încă ataşată de osul alveolar. În cazul unei tracţionări sau a unei fracturi de perete alveolar vestibular, gingia poate prezenta fisuri verticale.

TRANSILUMINAREA

Liniile fisurale sau de fractură pot fi observate uneori la examenul clinic de rutină, dar lumina indirectă sau transiluminarea este de mare valoare în diagnostic (fig. 2).

EXAMENUL RADIOGRAFIC

Examenul radiografic este indispensabil în cazul traumatismelor dentare, nu numai pentru precizarea diagnosticului şi stabilirea planului de tratament, dar şi ca imagine de referinţă pentru urmărirea evoluţiei în timp.

Înregistrarea radiografică furnizează un mediu pentru înregistrarea, prezentarea, şi stocarea informaţiei diagnostice. Observaţiile radiografice trebuie întotdeauna corelate cu datele de anamneză şi examen clinic, şi confirmate în urma coroborării cu alte proceduri de diagnostic.

Examenul radiografic prin imagistică analogă

Imaginile bazate pe film sunt descrise ca imagini analoge. Cea mai indicată tehnică radiologică este cea cu film intraoral, retro-alveolo-dentar şi incidenţă izometrică şi ortoradială deoarece este uşor de efectuat şi oferă detalii relativ suficiente cu privire la structurile interesate (fig. 3, 4, 5, 6).

Ca metode şi tehnici, se mai poate folosi ortopantomografia sau radiografia panoramică, ce au însă marele dezavantaj că nu oferă date exacte, milimetrice, asupra zonei de interes (factorul de corecţie de 30% nu asigură întotdeauna o precizie satisfăcătoare).

Teleradiografia şi ortopantomografia nu sunt indicate decât dacă leziunile dentare sunt întinse sau dacă se presupune o fractură de maxilar sau de craniu. Tomografii separate oro-faciale, pot fi utile în anumite condiţii de examen în cazul fracturilor verticale radiculare (8).

În cazul traumatismelor dentare se preferă radiografierea fiecărui dinte.

Radiografiile sunt foarte utile în compararea rezultatelor pe termen lung, după

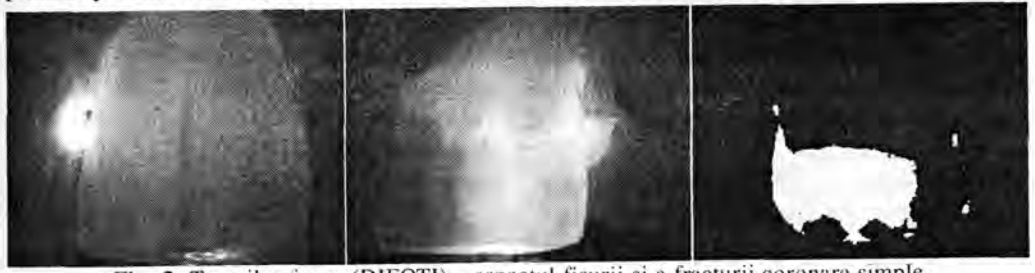


Fig. 2. Transiluminare (DIFOTI) - aspectul fisurii şi a fracturii coronare simple

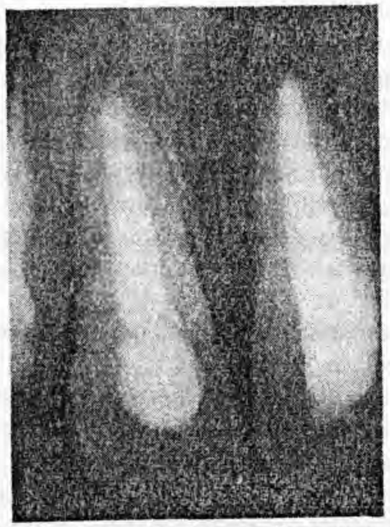


Fig. 3. Aspect Rx al fracturilor coronare complicate

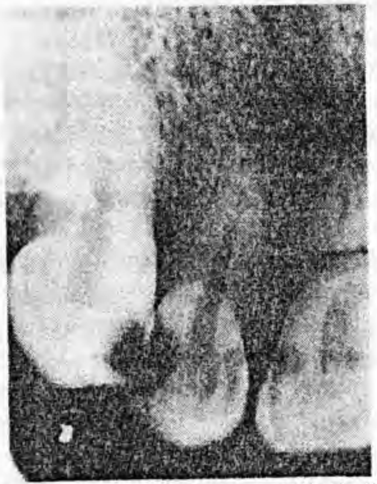


Fig. 5. Aspect Rx în fractura radiculară cu deplasare

tratamentul prin coafaj sau amputaţie vitală şi, deasemenea pentru evaluarea apexului.

O regulă de urmat este aceea de a face radiografii precise şi bine centrate. Mai multe radiografii, luate în incidenţe diferite vor permite vizualizarea întregului traiect de fractură (6).

Radiografia retroalveolară este de multe ori insuficientă pentru evaluarea fracturii proceselor alveolare, deoarece această fractura poate fi localizată relativ departe de apexul dentar. Se poate folosi astfel un film cu proiecţie ocluzală.

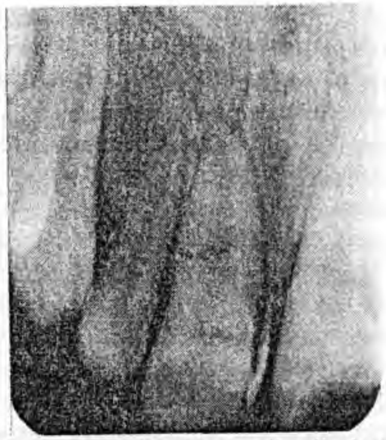


Fig. 4. Aspect Rx al fracturii radiculare

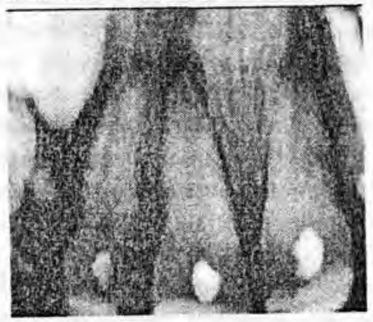


Fig. 6. Aspect Rx în extruzia dentară traumatică

Imagistica digitală - radiografia computerizată

Imaginea digitală este rezultatul interacţiunii razelor X cu electronii din senzorul electronic, conversia informaţiei analoge în informaţie digitală, procesarea computerizată şi expunerea imaginii vizible pe monitorul computerului.

Sistemele de imagistică digitală directă produc o imagine dinamică ce permite imediat expunerea, mărirea, stocarea, recuperarea şi transmisia imaginii.

Senzorii digitali sunt mai sensibili decât filmele şi necesită o expunere la radiaţii semnificativ scăzută.

Evoluţia tehnologiei computerizate în realizarea Rx permite achiziţia instantanee a imaginii, posibilitatea obţinerii unor imagini de o calitate mult crescută, stocarea şi transmiterea imaginilor în format digital.

Avantajele majore ale radiografiei digitale constau în faptul că imaginile sunt obţinute imediat, eliminând timpul de developare şi procesare iar expunerea la radiaţie este redusă cu până la 50% în comparaţie cu tehnica convenţională (9). Dezavantajele majore ale tuturor sistemelor disponibile este costul înalt şi potenţiala reducere a calităţii imaginii în comparaţie cu Rx convenţională.

Sistemul de imagistică digitală necesită un senzor sau detector electronic, un convertor din analog în digital, computer şi monitor sau imprimantă pentru afişarea imaginii. Imaginea radiografică apare apoi pe monitor şi poate fi manipulată electronic pentru modificarea contrastului, rezoluţiei, orientării şi chiar a dimensiunii (fig 7).

Senzorii digitali direcţi (fig 8, 9) sunt:

- CCD (charge-coupled device)
- CMOS-APS (complementary metal oxide semiconductor active pixel senzor).

Senzorii CCD au avantaje distincte faţă de film in ceea ce priveşte reducerea expunerii, eliminarea substaţelor chimice de revelare, producerea şi prezentarea instant sau in timp real a imaginii, posibilitatea de mărire a imaginii, utilitate în educaţia pacientului şi stocare convenabilă, şi, nu în ultimul rând, transferul perfect al informaţiei prin semiconductor (10).

Dezavantajele primare includ rigiditatea şi grosimea senzorulii, resoluţia redusă, preţul de cost iniţial crescut, durata de viaţa necunoscută a senzorului.

Controlul infecţiei este una dintre preocupările clinicienilor care utilizează imagistica digitală directă, deoarece senzorii CCD nu pot fi sterilizaţi. Trebuie asigurată o izolare perfectă a senzorului, prin bariere adecvate; contactul direct cu saliva a receptorului sau a cablului electric trebuie evitată pentru a preveni contaminarea încrucişată.

În comparaţie cu Rx intraorală, senzorii CCD sunt foarte pretenţioşi ca tehnică de obţinere a imaginii, diferenţele de tehnică şi discomfortul pacienţilor pot duce la un număr ridicat de reexpuneri.

Modificările în integritatea spaţiului ligamentar al laminei dura şi al osului periradicular înconjurător au în mod cert valoare diagnostică, mai ales când radiografiile recente sunt comparate cu cele anterioare. Totuşi, semnificaţia unor astfel de modificări trebuie interpretată printr-o înţe-

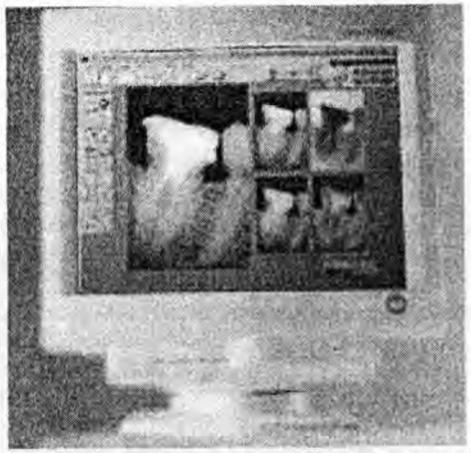


Fig. 7. Sistem direct de imagistică dentară RVG

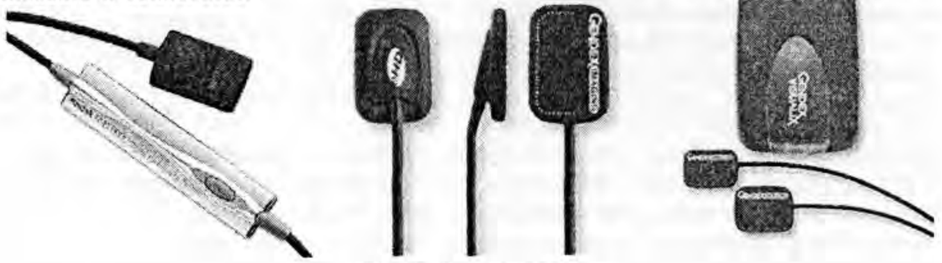


Fig. 8. Sensori CCD

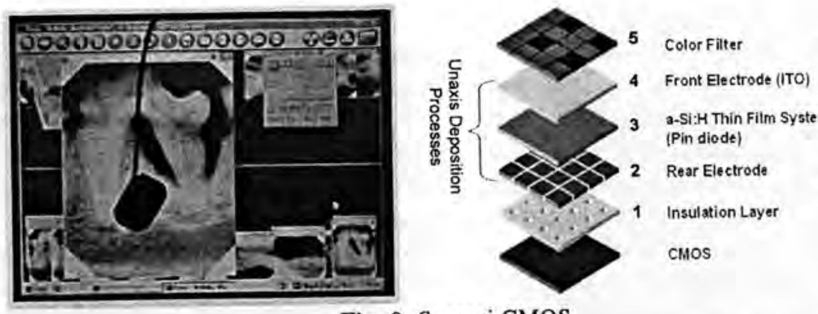


Fig. 9. Sensori CMOS

legere completă a fenomenelor care dau naştere acestor imagini.

Semnele radiografice pretează adesea la confuzii (11), deoarece interpretarea radiografiei este limitată în general de:

- radiografia însăşi care oferă o imagine bidimensională a unei realităţi strict tridimensionale şi nu poate aduce decât informaţii incomplete asupra zonei studiate.
- erori de interpretare generate de nerespectarea regulilor de radiografiere (poziţionare, timp de expunere şi developare etc.).
- interpretarea vizuală - numeroase studii arată că există diferenţe între practicieni în ceea ce priveşte interpretarea filmelor radiografice. Literatura confirmă garanţia redusă a interpretării vizuale şi a diagnosticului pus doar pe o singură evaluare a unui clişeu radiografic.

Pe un clişeu radiografic pentru interpretarea rezultatelor este necesară recunoaşterea variaţilor importante ale structurilor care pot simula limitele normalităţii, fapt care face adese ori dificilă interpretarea alterărilor patologice.

BIBLIOGRAFIE

1. Andreasen JO, Andreasen FM. *Textbook and Color Atlas of Traumatic Injuries to the Teeth*. 3rd ed. Copenhagen: Munksgaard & Mosby, 1994.
2. Balan A, Maxim A. *Pedodonţie - Traumatisme dento-parodontale*. Iaşi: Ed. Junimea, 2002.
3. Falace DA. *Emergency Dental Care - Diagnosis and Management of Urgent Dental Problems*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995, 67-94, 116-132.
4. Robertson A. Pulp survival and hard tissue formation subsequent to dental trauma. A clinical and histological study of uncomplicated crown fractures and luxation injuries. *Swed Dent J* 1997; 125 (Suppl): 1-65.
5. Cvek M et al. Prognosis of luxated nonvital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with guttapercha: a retrospective clinical study. *Endodont Dent Traumatol* 1992; 8: 45.
6. Trope M, Chivian N, Sigurdsson A. Traumatic injuries. In: Cohen S, Burns RC editors. *Pathway of the Pulp*. St. Louis: Mosby, 1998.
7. Flores MT, Andreasen JO, Bakland LK. Guidelines for the evaluation and management of traumatic dental injuries. Dent Traumatol 2001; 17 (5): 193-198.
8. Frederksen NL. Specialized radiographic techniques. In: Pharoah MJ, White SC editors. *Oral Radiology Principles and Interpretation*. 4th ed. St. Louis: Mosby, 2000, 223-224.
9. Busch HP, Busch S, Decker C et al. Image quality and exposure dose in digital projection radiography. *Rofo* 2003; 175 (1): 32-37.
10. Paurazas SB, Geist JR, Pink FE et al. Comparison of diagnostic accuracy of digital imaging using CCD and CMOS-APS senzors with E-speed film in the detection of periapical bony lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89 (3): 356-362.
11. Wallace JA et al. A comparative evaluation of the diagnostic efficacy of film and digital senzors for detection of simulated periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92 (1): 93-97.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

ACTUALITĂŢI PRIVIND FACTORII DE RISC ÎN CANCERUL DE DEBUT AL CAVITĂŢII ORALE

Monica Mihaela Scutariu, Maria Voroneanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina de Semiologie, Gerontologie

CURRENT ASPECTS OF RISK FACTORS IN EARLY STAGE CANCER OF THE ORAL CAVITY (Abstract): Understanding opinions, attitudes and practices of dental healthcare professionals is vital in order to assess their efectiveness in the prevention and early detection of oral cancer, thus helping to reduce its mortality and morbidity. There is current debate on whether the implementation of screening and detecting of risk factors as a separate procedure from the daily routine work of dental healthcare professionals would be an efective measure for the early detection and prevention of oral cancer. Being able to routinely detect oral cancer at an early stage and counsel patients in prevention is a continuous challenge for the dental profession. Dentists must be familiar with the risk factors and clinical signs and symptoms of oral cancer if they are to be effective in identifying, referring and counseling high-risk patients. **Key words**: ORAL CANCER, RISK FACTORS

În rapoartele O.M.S., se precizează că a doua cauză de deces în lume este reprezentată de cancer, fiind depăşit doar de bolile cardio-vasculare. Astfel boala canceroasă determină anual peste 6 milioane de decese (O.M.S.) - adică peste 10% din totalul deceselor din lume. În România, în ultimul deceniu mortalitatea prin cancer a fost de aproximativ 12-15% din numărul total al deceselor de diverse cauze. După vârsta de 60 ani aproape una din patru persoane a murit prin cancer. Dintre toate cancerele, cancerul oral reprezintă aproximativ 4,5% şi provoacă 4,2% decese, procent ce se află în continuă creştere. În România carcinoamele cavităţii orale şi ale faringelui reprezintă o frecvenţă de 3% din toate cancerele la bărbaţi şi 1,2% la femei.

Un factor important de prognostic în boala canceroasă îl constituie vârsta pacienţilor. Astfel la populaţia de peste 40 ani, riscul creşte progresiv pentru majoritatea celor diagnosticaţi (98%) iar vârful îl reprezintă decada 60-70 ani (1,2).

Extrapolând această constatare la condiţiile actuale de creştere ale speranţei de viaţă, se poate aprecia că în următoarele decenii cazurile noi de cancer vor afecta ascendent persoanele de vârsta a III-a (3). Cauze ale acestei prevalenţe la persoanele de peste 60 de ani ar putea rezulta din consumul cronic de tutun, instalarea proceselor de degenerescenţă, a modificărilor biochimice (nucleare, enzimatice) şi metabolice sub acţiunea timp îndelungat a unor factori chimici, hormonali, infecţioşi, nutriţionali, iritativi (4,5).

Etiopatogenia cancerului oro-facial, la fel ca şi a cancerului în general este complexă şi cu multe necunoscute La ora actuală se presupune existenţa unor factori şi cofactori oncogeni care provin îndeosebi din mediul înconjurator, determinând modificări imunologice şi mutaţii genetice, capabile să declanşeze cancerul (6,7).

Dintre aceşti factori menţionăm:

- starea de sănătate a cavităţii orale
  - igiena orală nesatisfăcătoare
  - microtraumatismele mucoasei orale
  - iritaţii termice şi chimice repetate, de durată
  - leziunile mucoasei orale cu potenţial de malignizare
- factorii genetici (ereditatea şi implicarea genei p 53 "gardianul genomului") ce pot provoca modificări ale genomului celular
- agenţii virali
  - Papilloma virus
  - Herpes simplex
  - HIV
- infecţiile fungice (enzimele produse de *Candida albicans* sunt capabile să dezvolte compuşi chimici carcinogeni prin azotare)
- imunodeficienţa (indusă de medicamente, infecţia HIV) creşte susceptibilitatea la viruşii oncogeni
- tutunul (sub toate formele: ţigarete, prizat, mestecatul betelului)
- consumul de alcool care potenţează efectul tutunului
- agenţii industriali poluanţi
- dieta şi nutriţia care produc atrofia membranei bazale a mucoasei orale: (deficitul de fier - sindromul Plummer – Vinson)
- factorii de mediu (radiaţii ultraviolete)
- vârsta, felul alimentaţiei etc.

STAREA DE SĂNĂTATE A CAVITĂŢII ORALE

Absenţa igienei orale constituie un factor etiologic obişnuit în tumorile cavităţii orale. Într-o cavitate orală neîngrijită, cu factori iritativi mecanici, chimici, bacterieni etc., incidenţa cancerului este considerabil crescută şi invers. Într-un studiu privind diferenţele variabile legate de cancerul oral, s-au folosit indicatori detaliaţi privind sănătatea orală, urmărind dinţii cu leziuni şi dinţii lipsă, starea parodonţiului şi a lucrărilor protetice. Cercetătorii au găsit că marii băutori şi marii fumători care au o proastă dentiţie, prezintă un risc substanţial mărit pentru cancerul oral faţă de cei care au o dentiţie adecvată (4,8).

Traumatizarea ţesuturilor cavităţii orale este un fenomen curent întâlnit şi are loc în diverse moduri. Traumatismul mecanic este probabil cea mai comună formă de traumatizare a mucoasei orale, pentru că suprafaţa mucozală este constant şi direct în contact cu materialele dure (dinte, lucrări protetice, alimente) .

Radiaţiile termice joacă şi ele un rol important, deoarece mulţi oameni consumă hrană sau băuturi la temperaturi care nu ar fi suportate nici de piele. Pe mucoasa orală se observă frecvent eroziuni datorate efectului produs de alimente fierbinţi. Variate feluri de chimicale sunt introduse în cavitatea orală în urma cărora rezultă reacţii inflamatorii. Din păcate mulţi iritanţi, în particular aspirina şi fenolul sunt recomandaţi ca remedii în aplicări topice.

FACTORII GENETICI

Cancerul oral conform cercetărilor actuale este rezultatul unei mutaţii genetice (5,8).

În urmă cu 10 ani, aproape toate disfuncţiile celulare care determinau cancerul erau necunoscute. În ultimii ani, numeroase experimente au dezvăluit mecanismele intime de funcţionare la nivel celular ce ne permit să înţelegem modul în care mutaţiile anumitor gene, pot să conducă la apariţia tumorilor. În prezent dintre moleculele implicate sunt considerate determinante cele care reglează ciclul celular (adică succesiunea etapelor care duc la diviziunea unei celule în două celule fiice identice). Înainte de a se divide, celula normală sau tumorală trebuie să-şi dubleze talia (în cursul unei faze numite G1), apoi să realizeze duplicarea materialului său genetic reprezentat de ADN (în timpul fazei S) şi a tuturor elementelor care o compun (6).

Pasajul de la faza G1 la faza S este decisiv, deoarece el angajează în mod ireversibil celula în procesul care conduce la diviziunea sa normală sau patologică. Cele mai importante elemente implicate în controlul pasajului între faza G1 şi faza S sunt enzimele care modifică activitatea unor proteine prin reacţii de fosforilare. Aceste enzime sunt numite proteinkinaze dependente de cicline (cdk), deoarece activitatea lor este stimulată de proteine reglatoare, ciclinele, cu care se asociază formând complexe moleculare. În absenţa ciclinelor, cdk sunt inactive.

De la momentul lezării genetice sau a deleţiei cromozomiale până la manifestarea morfopatologică sau clinică a cancerului, fenomenele patologice trebuie să parcurgă o etapă a progresiunii neoplazice. Această etapă este cel mai adesea de lungă durată şi total lipsită de manifestări clinice. Pe parcursul ei conform unor cercetări recente, apar modificări ale conţinutului nuclear în ADN care le precede pe cele histologice.

AGENŢII INDUSTRIALI POLUANŢI

În etiologia a 70-90% din cancerele umane a fost incriminată intervenţia unor factori de mediu: fizici, chimici, biologici. Dintre aceştia radiaţiile ionizante ar explica numai o proporţie minoră din totalul cancerelor umane. În schimb atât cercetările epidemiologice cât şi studiile de laborator demonstrează că majoritatea cancerelor umane sunt provocate de expunerea la substanţele chimice (3,8) din mediu cu rol cancerigen, cocancerigen sau mutagen.

Reducerea incidenţei cancerului devine o problemă socială majoră care ar putea fi parţial rezolvată prin identificarea substanţelor cancerigene şi stabilirea nivelurilor de risc ale acestora. În acest scop în ultimul deceniu, un număr din ce în ce mai mare de substanţe chimice au fost testate pentru acţiunea lor cancerigenă in vitro pe animale de laborator şi studiate epidemiologic la om.

Cancerele profesionale prin substanţe chimice

Cu toate că unele profesii în aer liber cum ar fi pescuitul sau agricultura sunt implicate ca factori de risc în cancerul oro-maxilo-facial, mai mult alte ocupaţii industriale sunt legate de cancerul oral. Într-o statistică privind rata mortalităţii prin cancer al oro-faringelui în S.U.A., s-au găsit rate crescute de cancer oral la muncitorii din industria chimică, a hârtiei, pielăriei, industria textilă şi de apret (7,9).

Este necesar ca studiile cu privire la carcinogeneza substanţelor chimice să fie prelucrate de experţi în domeniul carcinogenezei chimice şi epidemiologiei cancerului iar aceste informaţii să fie accesibile specialiştilor. Scopul majorităţii studiilor sunt de luare a unor măsuri pentru profilaxia primară a cancerului pe baze autorizate, ştiinţifice.

Puterea cancerigenă a unei substanţe chimice depinde de forma chimică sub care ea intră în contact cu organismul: compuşi solubili sau insolubili. S-a constatat că sunt mult mai periculoase substanţele cancerigene aflate sub "forma biologic activă", adică sub o formă care să poată intra în acţiune reciprocă cu ţesuturile. Factorii aditivi inerenţi mediului industrial precum solvenţii umectaţi, vaporii, acizii şi alcoolii calzi, aerosolii de apă sau uleiuri, pulberile iritative pot irita pielea şi mucoasele. Aceşti factori aditivi în unele condiţii intensifică acţiunea substanţei cancerigene, devenind adevăraţi cocancerigeni.

AGENŢII VIRALI

Se presupune că agenţii virali ar avea o posibilă contribuţie în etiopatogenia cancerului oral. Pentru patogeneza actuală a cancerului oral, merită să fie luate în consideraţie proprietăţile oncogenice ale diferitelor tulpini de virusuri papiloma uman şi a unor virusuri Herpes simplex (7,10). Aceste virusuri sunt omniprezente şi se transmit frecvent la nivelul cavităţii bucale prin contact oral - cutanat, oral - genital sau oral - anal. Ele pot produce leziuni recognoscibile cum ar fi: verucile, condiloamele ce se asociază într-un mare grad cu cancerul oral.

Virusurile menţionate populează în unele cazuri şi diskeratozele, producând modificări în epitelii până la displazie evidentă sau chiar cancer (7,10,11).

FACTORII IMUNITARI

În prezent se admite teoria "imunosupravegherii" conform căreia apărarea antitumorală implică mecanisme proprii sistemului imun, umoral şi celular, capabile să recunoască celulele îmbătrânite. Apariţia unor defecte în sistemul imun de apărare, fie ele defecte genetice condiţionate, fie dobândite, duc la creşterea incidenţei proliferărilor. Imunosupresia implicată în cancerul capului şi gâtului, a fost indusă între altele cu ajutorul leucotrienelor B_4 (produs 5 - hipooxigenază a acidului arahnoidic, depistat pentru prima oară în leucocitele polimorfonucleare ale bolnavilor cu cancer). Aceste substanţe pot fi generate de diferite linii celulare tumorale şi prezintă acţiuni biologice puternic relevante pentru patogeneza cancerului uman de cap şi gât.

TUTUNUL

Răspândirea fumatului constituie în prezent cea mai extinsă "epidemie", mereu în creştere, care-şi continuă ascensiunea pe baza rădăcinilor sociale multiple, a interdependenţelor dintre oameni prin care generaţia adulţilor fumători nu poate să evite contaminarea noilor generaţii. Noile generaţii preiau deprinderea fumatului înaintea înarmării lor cu raţiune şi voinţă, cunoştinţe, astfel nu au puterea de a nu cădea victima viciului.

Fumul de tutun, această "otravă" cu însuşiri seducătoare, pătrunzând repetat, zi de zi, an de an în organismul fumătorului, reuşeşte de cele mai multe ori să uzeze, să schimbe structura şi funcţia normală a elementelor tisulare cu care vine în contact, să distrugă cele mai importante organe.

Cel mai "onest viciu", cum este eufemizată practica fumatului, nu este altceva decât o metodă lentă de autodistrugere, de sinucidere în ultimă instanţă. Organizaţia Mondială a Sănătăţii apreciază fumatul "ca un instrument al morţii faţă de care indiferenţa nu poate fi permisă".

Asocierea dintre cancer şi tutun deşi a fost semnalată cu peste două secole în urmă, n-a fost ridicată serios ca problemă de sănătate a populaţiei decât în ultimele două - trei decenii, la început sub forma corelaţiei dintre fumat şi cancerul bronho-pulmonar iar apoi şi în alte localizări (1,12,13).

Localizările cancerului în care fumatul este un factor de risc de prim ordin sunt: plămânul (în proporţie de 80-85%), cavitatea orală şi faringele (în 50-70% din cazuri), esofagul (50%), iar cele în care are o contribuţie probabilă (conform rezultatelor statistice) sunt: rinichiul şi vezica urinară (30-40%), stomacul, pancreasul şi colul uterin (30%), fără să se poată contesta efectele posibile şi în alte localizări.

În sfera orală, "beţişorul otrăvitor sau bagheta morţii" cum a fost denumită ţigara, poate produce numeroase modificări morfologice şi funcţionale: creşterea secreţiei salivare, modificarea pH-ului salivar, diminuarea procentului de amilază, a ionilor de calciu şi potasiu, mărirea procentului de sulfocianaţi din salivă, reducerea numărului de bacterii bucale, modificarea temperaturii orale şi a gustului, modificări biologice ale mucoasei (keratoze orale). Fumul de ţigară induce de asemenea pierderea culorii naturale a dinţilor, provoacă gingivite, stomatite, parodontite marginale cronice, halenă fetidă etc.

ALCOOLUL

Consumul de băuturi alcoolice este asociat cu dezvoltarea cancerului oral în proporţie de 40%.

Dificultatea în a stabili influenţa alcoolului în etiologia cancerului oral rezidă din faptul că majoritatea persoanelor care consumă excesiv alcool deasemeni fumează mult (2). În plus este destul de dificil în a obţine informaţii de încredere de la pacienţi asupra consumului de alcool. Nu în cele din urmă, consumul de alcool variază foarte mult de la o zi la alta. Unele persoane pot face câte un "chef" pe când alte persoane pot consuma zilnic foarte mult alcool.

Una din multele probleme în stabilirea rolului alcoolului este dificultatea în a măsura cu precizie cantitatea consumată, tipul de alcool şi concentraţia lui. Datele despre consumul de alcool sunt bazate doar pe informaţiile subiective oferite de pacient. O măsură acceptată şi frecvent folosită, înţeleasă de către pacienţi este aceea care egalează o jumătate de litru de bere (o halbă), cu un pahar de vin sau o măsură de băutură distilată (echivalente cu 8 grame de alcool). Din studiile efectuate, cantitatea de alcool consumată zilnic considerată doză de risc este de 40 gr. etanol la bărbaţi şi 20 gr. etanol pentru femei. (2,4,8).

Se consideră că "agentul carcinogen principal din băuturile alcoolice este etanolul".

Altă cale prin care alcoolul ar putea afecta mucoasa orală este prin efectul lui direct asupra membranelor celulare. Se crede că etanolul are efect asupra stratului fosfolipidic al membranei celulare. Această barieră lipidică este situată în regiunile superficiale ale epiteliului. Mucoasa orală expusă unui solvent ca alcoolul care îndepărtează câteva din componentele lipidelor, devine considerabil mai permeabilă. Acest lucru poate ajuta la explicaţia de ce alcoolicii se expun la un risc mult mai mare de apariţie a cancerului oral şi esofagian comparativ cu neconsumatorii de alcool.

Leziunile cauzate de alcool pot apare deci datorită:

- efectului toxic direct al alcoolului sau a compuşilor carcinogeni prezenţi în băuturile alcoolice
- efectelor metaboliţilor alcoolului - mai ales a acetaldehidei sau a acetaţilor
- schimbărilor produse în potenţialul reductor celular (redox), apărute ca o consecinţă a metabolizării alcoolului.

În plus, consumul cronic de alcool poate determina atrofia glandelor salivare cu reducerea fluxului salivar. Autorii au demonstrat că saliva are efect inhibitor asupra mutagenităţii. Deci o cantitate mai mică de salivă poate duce la o creştere a expunerii mucoasei orale la factorii carcinogeni şi astfel unui risc crescut pentru cancer

DIETA ŞI NUTRIŢIA

Deficienţele nutriţionale produc atrofia membranelor mucoasei orale şi nu numai determinând uneori cele mai variate localizări ale cancerului. Moore demonstra asociaţia dintre deficienţa fierului şi cancerul căilor aeriene şi digestive superioare şi faptul că dieta crescută în vitamine A şi C, aduse de conţinutul crescut din fructe şi legume, vine să ofere protecţie pentru apariţia cancerului (8). Într-un studiu recent, administrarea orală de B-caroten şi vitamina A a produs remisia leucoplaziei orale şi a anomaliilor moderate de celule epiteliale, apărute ca urmare a mestecării tutunului şi betelului (6).

TRATAMENTE MEDICAMENTOASE

Medicamentele utilizate în tratamentul unor afecţiuni generale pe o perioadă mai îndelungată de timp, pot duce la apariţia de manifestări clinice sub forma ulceraţiilor mucoasei orale, rebele la tratament.

De obicei ulceraţiile se întâlnesc la pacienţii vârstnici cu multiple afecţiuni generale, pentru care sunt trataţi cu diverse tipuri de medicamente.

Medicaţia antiinflamatorie nesteroidă ca piroxicam, indometacin, ibuprofen, a fost implicată în special în apariţia erupţiilor lichenoide. Acestea seamană de obicei cu lichenul plan tipic dar adesea pot determina chiar apariţia unor ulceraţii.

Medicaţia blocantă a canalelor de calciu. Verapamilul asociat cu captopril ar putea duce la apariţia unor ulcere rebele la tratament; asocierea cu inhibitorii enzimei de conversie potenţează efectul medicamentelor. S-a observat de asemenea că prin administrarea unui alt blocant al canalelor de calciu - diltiazem la luni de zile de la vindecare, ulceraţiile reapar în acelaşi loc (pe marginea limbii). Ele se vindecă complet numai după încetarea terapiei cu Diltiazem.

Medicaţia anticonvulsivantă cu difenilhidantoina utilizată în tratamentul epilepsiei induce o hiperplazie fibroasă a papilei gingivale (14).

Incidenţa complicaţiilor orale la utilizarea medicamentelor amintite este greu de determinat deoarece ele nu sunt frecvent întâlnite şi cel mai adesea neraportate. Aceşti pacienţi observă în unele cazuri o îmbunătăţire a stării lor după ce primesc un tratament topic steroidian, dar ulceraţia nu este complet rezolvată. Vindecarea ei nu se produce nici la completa excizie a leziunii. Eliminarea medicaţiei răspunzătoare de apariţia acestor leziuni pare să fie singura modalitate de rezolvare definitivă.

ALŢI FACTORI DE RISC

Vârsta, ereditatea etc. par a fi şi ele implicate în procesul neoplazic.

Tratamentele antitumorale - chirurgicale, radioterapice, chimioterapice sunt tot mai mult luate în considerare ca factori ce contribuie prin ei înşişi la evoluţia cancerului. Se consideră că aceşti factori de risc diminuă imunitatea naturală a pacientului, mărind astfel şansele de multiplicare ale celulelor maligne reziduale sau ale metastazelor tumorale. Incidenţa crescută în ultimul timp a tumorilor primare multiple la bolnavii trataţi de cancer ar putea avea această explicaţie (7).

În concluzie, considerăm că este necesară o activitate mai intensă a medicilor de familie, a medicilor stomatologi, a chirurgilor oro-maxilo-faciali de conştientizare a pacienţilor asupra acestui flagel "cancerul", prin strategii de prevenţie şi screening .

Ca urmare în toate cabinetele stomatologice din S.U.A., Germania, Marea Britanie, Franţa şi sperăm că din ce în ce mai mult şi în România s-a introdus ca o măsură de profilaxie primară a cancerului principiul celor 4 A:

- A-l întreba pe pacient despre obiceiurile alimetare, despre starea de sănătate orală, despre consumul de tutun şi alcool, despre istoricul viral sau cancerigen;
- A-l sfătui;
- A-l ajuta cu diverse metode;
- A programa următoarea consultaţie.

BIBLIOGRAFIE

1. Accortt NA, Waterbor JW. Need to educate primary caregivers about the risk factor profile of smokeless tobacco users. *J Cancer Educ*. 2005; 20(4):222-8.
2. Kujan O, Glenny AM, Duxbury AJ. Evaluation of screening strategies for improving oral cancer mortality: a Cochrane systematic review. *J Dent Educ* 2005; 69: 255-265.
3. *** Office for National Statistics. Cancer Statistics Registrations. Registrations of cancer diagnosed in 2004. London: ONS Publication MB1, Series No. 32, 2005.
4. Mackenzie J, Ah-See K, Thakker N. Increasing incidence of oral cancer amongst young persons: what is the aetiology? *Oral Oncol* 2000; 36: 387-389.
5. Jemal A, Murray T. Cancer statistics 2005. *Cancer J Clin* 2005; 55 (1): 10-30.
6. Patton L, Strauss P. Knowledge of oral cancer risk factors and diagnostic concepts among North Carolina dentists. *J Am Dent Assoc* 2005; 136: 1541-1547.
7. Scully C, Felix DH. Oral medicine—update for the dental practitioner oral cancer. *Br Dent J.*, 2006; 200(1): 13-7.
8. Moore S, Johnson N. The epidemiology of mouth cancer: a review of global incidence. *Oral Dis* 2000; 6: 65-74.
9. Stahl S, Meskin LH, Brown LJ. The American Dental Association's oral cancer campaign: the impact on consumers and dentists. *J Am Dent Assoc* 2004; 135: 1261-1267.
10. Sugiyama M, Bhawal UK. Detection of human papillomavirus-16 and HPV-18 DNA in normal, dysplastic, and malignant oral epithelium. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95: 594-600.
11. Remmerbach TW, Brinckmann UG. PCR detection of human papillomavirus of the mucosa: comparison between MY09/11 and GP5//6/ primer sets. *J Clin Virol* 2004; 30: 302-308.
12. *** British Dental Association. Opportunistic oral cancer screening: a management strategy for dental practice. Brit Dent Assoc London: BDA Scientific Publication, No. 6, 2000.
13. Christensen GJ. Continuing education: the good, the bad and the ugly. *J Am Dent Assoc* 2004; 135: 921-924.
14. Gillenwater A, Papadimitrakopoulou V. Oral Premalignancy: new methods of detection and treatment. *Curr Oncol Rep* 2006; 8: 146-154.

NOUTĂŢI

ESTE ASPIRINA PLUS CLOPIDOGRELUL MAI BUNĂ DECÂT ASPIRINA SINGURĂ LA PACIENŢII STABILI CLINIC?

Un rol pentru terapia duală cu aspirină şi clopidogrel pe termen scurt a fost stabilit la pacienţii cu angină instabilă şi infarct miocardic acut şi pentru pacienţii supuşi angioplasticì şi stentingului. În acest studiu sponsorizat (cunoscut sub numele de CHARISMA), cercetătorii au determinat dacă terapia duală este benefică pentru o serie mai largă de pacienţi. Un număr total de 15603 pacienţi cu boală cardiovasculară documentată (coronariană, cerebrovasculară sau boală arterială periferică) sau cu *multipli* factori de risc cardiovasculari au fost randomizaţi să primească aspirină plus clopidogrel (75 mg) sau placebo. Pacienţii cu indicaţii stabilite pentru clopidogrel (ex. Sindrom coronarian acut) au fost excluşi. Pe o perioadă medie de urmărire de 28 luni, nu a fost notată o diferenţă semnificativă în rata infarctului miocardic, accidentului vascular cerebral sau mortalităţii de cauză cardiovasculară între grupurile cu terapie duală sau numai cu aspirină singură (6,8% vs. 7,3%, $p=0{,}22$). Pacienţii care au primit terapie duală au avut oarecum o probabilitate mai mare să aibă sângerări severe decât numai cei cu aspirină (1,7% vs. 1,3%, $p=0{,}09$) sau moderat severe (2,1% vs. 1,3%, $p<0{,}001\%$). În subgrupul de pacienţi care sau calificat pentru studiu din cauza multiplilor factori de risc, endpoint-ul primar ca şi sângerările au apărut mai frecvent la terapia duală decât numai cu aspirină. În subgrupul de pacienţi care au fost înrolaţi pe baza evidenţelor clinice de afecţiune cardiovasculară a fost asociată cu o mică reducere în endpoint-ul primar (6,9% vs.7,9%,$p=0{,}046$) şi o mică creştere în sângerarea moderată (2,1% vs.1,3%, $p<0{,}001\%$) comparativ cu aspirina singură. În concluzie, în acest trial combinaţia clopidogrel plus asirină nu a fost mai eficientă decât asiprina singură printre pacienţii cu multipli factori de risc sau printre pacienţii cu boli cardiovasculare stabilite dar stabile (Brett AS. Is Clopidogrel Plus Aspirin Better then Aspirin Alone for Clinically Stable Patients? *Journal Watch* 2006; 5 (3)).

Corina Macahon

MEDICINĂ DENTARĂ ARTICOLE ORIGINALE

IMPLICAŢII ALE XEROSTOMIEI ÎN DISHOMEOSTAZIA ORALĂ

Maria Ursache[1], Irina Grădinaru[1], M. Nechifor[2], B. Cherciu-Ciubotaru[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Departamentul de Reabilitare Orală Complexă
2 Catedra de Farmacologie

IMPLICATIONS OF XEROSTOMIA IN ORAL DISHOMEOSTASIS (Abstract): Xerostomia represents the main symptom in several secretor dysfunctions, but can be also met as a stand-alone disease. The goal of the current study is to remark the oral cavity changes in patients with xerostomia and the incurring factors. The research was carried on two groups: a study group (76 xerostomia clinical cases) and a control group (72 clinically healthy patients). The xerostomia diagnosis was based on anamnesis data, clinical examination of oral tissues and salivary tests for measuring the salivary flow rate at rest and in stimulation conditions. The results of the study showed changes in oral tissues: dry lips with angular cheilitis, pale oral mucosa, with frequent congestion, dryness, partially no papilla tongue, atrophied papilla and even deep fissures and ulcerations, and increasingly frequent carious lesions. In our study the value of the salivary rate flow was 0.60 ± 0.01 ml/min in the control group vs 0.30 ± 0.04 ml/min in the study group ($p < 0.01$). After stimulation the value of the salivary rate flow was 1.0 ± 0.15 ml/min in the control group vs 0.7 ± 0.18 ml/min in the study group. Xerostomia represents a reality encountered in every day dental medicine practice, with an essential role in protecting the oral tissue, and which can significantly affect the life quality.

Key words: XEROSTOMIA, SALIVA, SALIVARY FLOW, ORAL DISHOMEOSTASIS, DRUGS

Xerostomia reprezintă simptomul principal în unele disfuncţii secretorii (hiposialia, asialia etc.), dar poate fi întâlnită şi ca boală de sine stătătoare; poate constitui un simptom al unor condiţii generale particulare, un efect secundar al radioterapiei cervico-faciale sau al administrării unei game largi de medicamente (1).

Saliva deţine numeroase funcţii importante printre care cea de activitate antimicrobiană, acţiune de curăţire mecanică, control al pH-ului, îndepărtare a detritusurilor alimentare, lubrifierea suprafeţelor tisulare, remineralizarea ţesuturilor dentare şi menţinere a integrităţii mucoasei orale.

Xerostomia reprezintă o acuză relativ frecventă la vârstnici datorită polipragmaziei şi susceptibilităţii crescute la boli cronice, constituind adeseori un factor favorizant al patologiei orale (2,3).

Scopul prezentului studiu a fost de a decela modificările survenite la nivelul cavităţii orale în cazul pacienţilor cu xerostomie şi factorii capabili să o inducă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot de 76 de pacienţi (42 femei şi 34 bărbaţi) selectaţi din asistenţa la solicitare care acuzau tulburări funcţionale, agravate de diminuarea fluxului salivar.

Diagnosticul de xerostomie s-a bazat pe datele anamnestice, examenul clinic al ţesuturilor orale şi teste salivare care măsoară rata fluxului salivar în condiţii de repaus şi stimulare.

Vârsta pacienţilor incluşi în studiu avea ca limite 35-74 ani, media fiind de 54,5 ani. Lotul martor a cuprins 72 de pacienţi sănătoşi clinic cu distribuţie, ca vârstă şi sex, asemănătoare lotului de studiu.

Măsurarea ratei fluxului salivar s-a realizat într-o atmosferă de calm şi relaxare, pacienţilor recomandându-li-se să nu se alimenteze cu cel puţin o oră înainte de recoltare. Pentru testarea fluxului salivar de repaus s-au folosit o eprubetă gradată şi un cronometru. Stimularea secreţiei salivare a necesitat triturarea unei tablete de parafină.

Indiferent de testul efectuat, pacientul a fost poziţionat vertical cu capul aplecat înainte astfel încât saliva colectată la nivelul planşeului bucal să poată fi eliminată direct în recipientul gradat, timp de 15 minute. Saliva stimulată s-a recoltat în aceeaşi manieră, după triturarea parafinei standardizate. Anterior recoltării i s-a indicat pacientului să înghită saliva existentă. Rezultatele obţinute au fost exprimate în mililitri/minut. Pentru rata fluxului de repaus au fost considerate normale valorile cuprinse între 0.4-0.6 ml/minut, iar pentru rata fluxului salivar stimulat cele cuprinse între 1-2 ml/minut.

De asemenea, la pacienţii investigaţi a fost determinată valoarea pH-ului salivar, responsabilă de capacitatea tampon a salivei, utilizând metoda colorimetrică cu hârtie indicator test. Valorile normale au fost considerate între 6.4-6.8.

REZULTATE

Repartiţia pe sexe a pacienţilor din cele două loturi este prezentată în fig. 1. Distribuţia pacienţilor pe grupe de vârstă indică o selectare relativ uniformă în ambele loturi de pacienţi (fig. 2).

Anamneza generală scoate în evidenţă coexistenţa unor afecţiuni generale ce ar putea influenţa rata fluxului salivar (fig. 3): hipertensiunea arterială (23 cazuri), afecţiuni gastro-hepatice (gastrită-5 cazuri, ulcer gastric-2 cazuri, enterocolite-2 cazuri, ciroză hepatică-1 caz, colecistite-4 cazuri), disfuncţii endocrine (12 cazuri), tulburări neuropsihice (Parkinson-1 caz, nevroze-5 cazuri), afecţiuni respiratorii (astm bronşic-8 cazuri), diabet zaharat (10 cazuri), iradieri postchirurgicale recente cervico-faciale (3 cazuri).

Medicaţia administrată frecvent în afecţiunile amintite constă în:

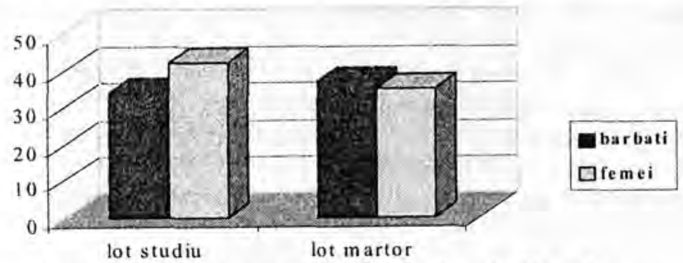


Fig. 1. Repartiţia pacienţilor pe sexe în cadrul loturilor

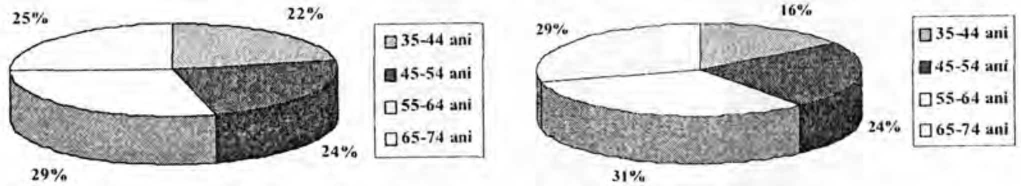


Fig. 2. Distribuţia pacienţilor pe grupe de vârstă

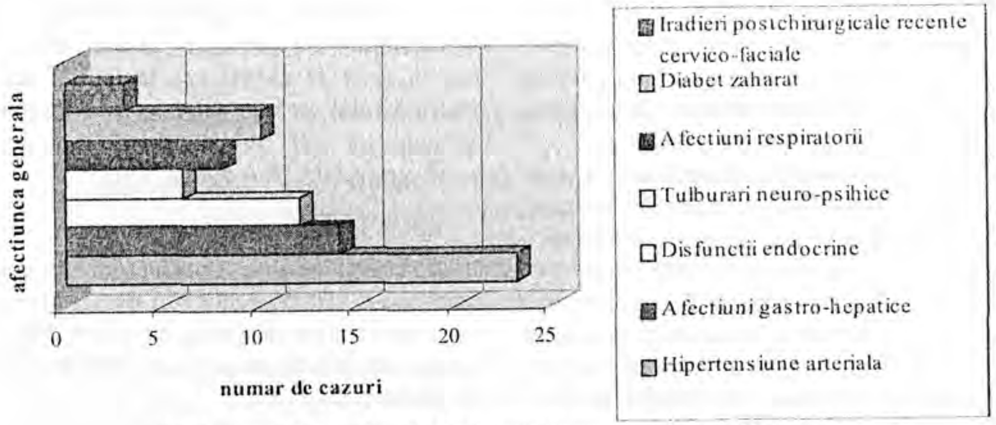


Fig. 3. Repartiţia pacienţilor în funcţie de patologia generală asociată

- pentru hipertensiunea arterială : beta blocante (selective şi neselective), inhibitori ai enzimei de conversie, alfa-1 blocante selective, antagonişti ai canalelor de calciu, neurosimpaticolitice ;
- pentru ulcerul gastric : antagonişti ai receptorilor H_2, inhibitori ai pompei de protoni ;
- pentru boala Parkinson : carbidopa şi levodopa, 2-bromocristină, pergolid ;
- pentru astmul bronşic : metilxantine, beta-2 stimulante selective, glucocorticosteroizi pe cale inhalatorie ;
- pentru diabetul zaharat de tip II (noninsulinodependent) : sulfamide hipoglicemiante, biguanide, glinide.

Medicaţia fiecărei afecţiuni generale amintite a avut repecursiuni importante asupra ratei secreţiei salivare.

Anamneza specială a indicat existenţa unor infecţii fungice recurente (31 cazuri) şi o simptomatologie subiectivă reprezentată de : senzaţia de sete (42 cazuri), uscăciune a gurii (54 cazuri), senzaţie de arsură generalizată (17 cazuri), halitoză (26 cazuri), glosodinie (3 cazuri). De asemenea, s-au remarcat tulburări funcţionale asociate (76 cazuri) : jenă în vorbire (disfonie), jenă la masticaţie (la alimente uscate), dificultăţi şi disconfort în purtarea protezelor, tulburări de deglutiţie (disfagie) şi tulburări gustative (disgeuzia) (fig. 4).

La examenul obiectiv al mucoaselor s-au constatat : uscăciune a buzelor cu prezenţa de ragade la comisuri, mucoasa orală palidă, alteori congestionată, uscată, limbă depapilată parţial, cu papile atrofiate şi, uneori, cu prezenţa de fisuri adânci şi chiar ulceraţii care au antrenat sensibilitatea la consumul de citrice sau condimente (fig. 5).

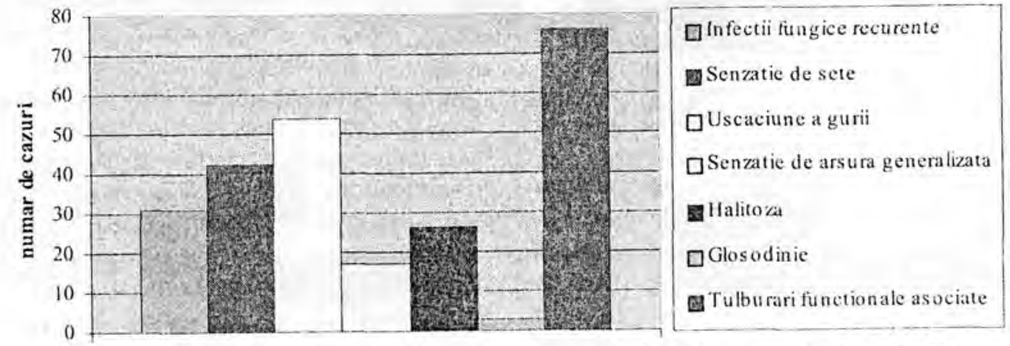


Fig. 4. Repartiţia pacienţilor în funcţie de anamneza specială şi simptomatologia subiectivă

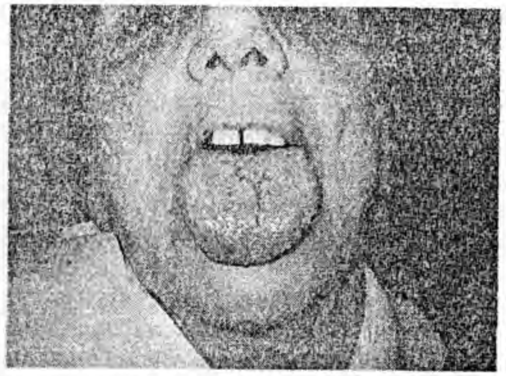


Fig. 5. Limbă fisurală

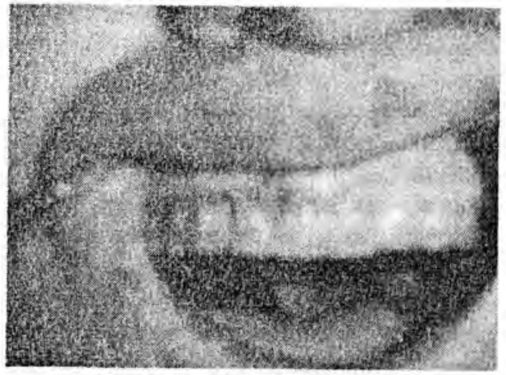


Fig. 6. Biofilm salivar protetic

TABELUL I

Media valorilor ratei fluxului salivar şi ale pH-ului

Saliva/Lot	Fluxul salivar de repaus (ml/minut)	pH	Fluxul salivar stimulat (ml/minut)	pH
Lot martor	0.60±0.01	6.5	1.0±0.15	6.7
Lot de studiu	0.30±0.04 ($p<0.01$)	6.1	0.7±0.18 ($p>0.01$)	6.3

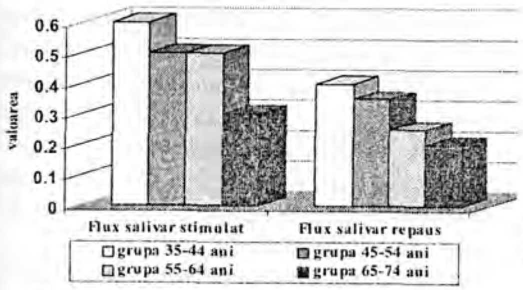


Fig. 7. Valoarea medie a fluxului salivar pe grupe de vârstă

Prezenţa protezelor fixe sau amovibile alături de nerespectarea măsurilor individuale de igienă oro-dentară au determinat creşterea frecvenţei leziunilor mucozale. Pacienţii edentaţi protezaţi amovibil au întâmpinat dificultăţi în tolerarea protezelor datorită reducerii tensiunii superficiale dintre mucoasa uscată şi suprafaţa mucozală a protezei, simptomatologie agravată de aderenţa filmului salivar pe suprafaţa acestora (fig. 6).

Examenul unităţilor odonto-parodontale a pus în evidenţă existenţa cariilor multiple, cu interesare preponderentă a suprafeţelor radiculare la vârstnici.

În situaţia pacienţilor supuşi recent radioterapiei cervico-faciale s-au constatat o scădere a fluxului salivar şi apariţia de carii explozive. În cazul pacientului diagnosticat cu Parkinson aflat sub tratament s-a constatat un grad avansat de afectare odontală care a condus la distrucţia coroanelor dentare.

Media valorilor obţinute în cazul testelor salivare de repaus şi în condiţii de stimulare precum şi media valorilor pH-ului salivar la pacienţii investigaţi sunt prezentate în tabelul I.

Media valorilor fluxului salivar, atât de repaus cât şi stimulat, indică o scădere a acesteia pe măsura înaintării în vârstă (fig. 7).

DISCUŢII

Modificările fluxului salivar, în sensul scăderii acestuia, apar mai evidente pe măsura înaintării în vârstă, influenţate fiind de polipatologia întâlnită sau/şi de tratamentele acesteia (4,5,6).

Îmbătrânirea este considerată un proces de diferenţiere la nivelul organismului, diversele schimbări fiziologice fiind în raport direct cu îmbătrânirea care antrenează degenerescenţe organice aparente, în pofida conservării capacităţilor glandulare funcţionale.

Secreţia salivară este stimulată de parasimpatic prin acţiunea acetilcolinei asupra receptorilor muscarinici. Din acest motiv toate substanţele care blochează selectiv sau neselectiv aceşti receptori determină xerostomie variabilă. Cei mai implicaţi sunt receptorii postsinaptici M_1 şi M_3 din sinapsa periferică parasimpatică din glandele salivare. Pentru cantitatea de secreţie salivară datele pledează în favoarea unui rol predominant al receptorului M_1, iar pentru vâscozitatea salivei, stimularea receptorilor M_3. Activarea receptorilor M_3 din endoteliul vascular are rol în vasodilataţie şi în sinteza de oxid nitric, puternic vasodilatator (7).

Studii recente consideră că receptorii M_3 joacă un rol esenţial în controlul secreţiei salivare deoarece pragul lor de stimulare este mai coborât decât cel al receptorilor M_1 ; mici modificări în secreţia de acetilcolină presinaptică ar influenţa mai întâi receptorii M_3 (8). În adaptarea secreţiei salivare la alimentele triturate sunt implicaţi numai receptorii M_3. În creşterea masivă a secreţiei salivare şi stimularea cu doze relativ ridicate de pilocarpină nu se obţine o creştere semnificativă a volumului secreţiei la animalele KO (knockout) fără receptori M_1 (9).

Unii autori susţin faptul că modificările fluxului salivar pot fi puse pe seama procesului de atrofie glandulară, asociată unei hiperplazii a ţesutului gras, demonstrând o reducere a funcţiei parotidiene în special după 70 de ani, cu apariţia hiposialiei favorizată fiind de depunerea de calciu (10,11).

O modificare importantă cu repercusiuni patologice este pierderea capacităţii bactericide, pusă pe seama scăderii pH-ului mediului salivar şi exacerbării microbismului oral pe fondul scăderii rezistenţei locale şi a principalelor elemente de apărare, fapt ce explică şi frecvenţa crescută a cariilor dentare (12,13).

Rezultatele obţinute în studiul efectuat sunt concordante cu datele din literatură care arată că vârstnicii sănătoşi au o cantitate de salivă mixtă totală semnificativ mai scăzută comparativ cu adulţii tineri (14). Dimpotrivă Parvinen şi Larmas susţin modificări nesemnificative în această privinţă (15).

S-ar părea că vâscozitatea salivei creşte pe măsura scăderii fluxului salivar, influenţată fiind de cantitatea de mucină, cu posibile implicaţii în creşterea aderenţei biofilmului salivar pe suprafeţe.

Există autori care afirmă că disfuncţiile glandelor salivare, având drept consecinţă scăderea fluxului salivar, nu pot fi întotdeauna asociate cu înaintarea în vârstă (12). După cum am remarcat, vârstnicii consumă o mare varietate de medicamente cu impact asupra funcţionalităţii glandelor salivare. Literatura de specialitate indică existenţa unui număr mare de grupe (42) şi subgrupe (56) de medicamente care determină xerostomie (14). Dintre acestea, cu efect hiposecretor pot fi menţionate : antihistaminicele H_2, antidepresivele triciclice şi tetraciclice, unele antihipertensive, anticolinergicele, diureticele (mai ales cele osmotice şi cele de ansă), anorexigenele din grupa amfetaminei, unele analgetice, decongestionantele nazale, unele antidiareice, unele bronhodilatatoare etc. (16).

CONCLUZII

Xerostomia reprezintă o realitate întâlnită în practica medicală stomatologică cotidiană care, nerecunoscută şi/sau netratată, poate afecta în mod semnificativ homeostazia locală şi generală.

Un program educaţional adecvat, consultul şi evaluarea realizate interdisciplinar, instituirea unui tratament corespunzător pot minimaliza efectele nefaste ale xerostomiei asupra sănătăţii ţesuturilor orale şi pot ameliora calitatea vieţii pacientului.

BIBLIOGRAFIE

1. Kuntz R, Allen M, Osburn J. Xerostomia. *Int J Pharm Compound* 2000 ; 4 : 1176-1177.
2. Sreebny LM. A useful source for the drug-dry mouth relationship. *J Dent Educ* 2004 ; 68 (1) : 6-7.
3. Sreebny LM, Schwartz SS. *Gerodontology* 1997 ; 14 (1) : 33-47.
4. Mandel I. The role of saliva in maintaing oral homeostasis. *J Am Dent Assoc* 1989 ; 119 : 298-304.
5. Greenspan D. Xerostomia : Diagnosis and management. *Oncology* 1996 ; 10 (Suppl) : 7-11.
6. McDonald E, Marino C. Dry mouth : Diagnosing and treating its multiple causes. *Geriatrics* 1991 ; 46 : 61-63.
7. Nechifor M, Scutaru MD. Farmacologia şi farmacoterapia sinapsei periferice. Iaşi : Casa de Editură Venus, 2005, 106-113.
8. Nakamura T, Matsui M, Uchida K et al. M(3) muscarinic acetylcholine receptor plays a critical role in parasympathetic control of salivation in mice. *J Physiol* 2004 ; 558 (Pt 2) : 561-575.
9. Gautam D, Heard TS, Cui Z, Miller G, Bloodworth L, Wess J. Cholinergic stimulation of salivary secretion studied with M_1 and M_3 muscarinic receptor single- and double-knockout mice. *Mol Pharmacol* 2004 ; 66 (2) : 260-267.
10. Sreebny LM, Valdini A. Xerostomia : A neglected symptom. *Arch Intern Med* 1987 ; 147 : 1333-1337.
11. Astor FC, Hanft KL, Ciocon JO. Xerostomia : A prevalent condition in the elderly. *Ear Nose Throat J* 1999 ; 78 : 476-479.
12. Miletic ID, Schiffman SS, Miletic VD, Sattely-Miller EA. Salivary IgA secretion rate in young and elderly persons. *Physiol Behav* 1996 ; 60 (1) : 243-248.
13. Lăcătuşu Şt. *Caria dentară explozivă*. Iaşi : Ed. Cronica, 1996, 16-66.
14. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth – 2nd edition. *Gerodontology* 1997 ; 14 : 33-47.
15. Parvinen T, Larmas M. Age dependency of stimulated salivary flow rate, pH, and lactobacillus and yeast concentrations. *J Dent Res* 1982 ; 61 (9) : 1052-1055.
16. Eglen RM, Choppin A, Dillon MP, Hegde S. Muscarinic receptor ligands and their therapeutic potential. *Curr Opin Chem Biol* 1999 ; 3 (4) : 426-432.

NOUTĂŢI

DIETELE DE SLĂBIRE COMERCIALE POT AVEA ACEEAŞI EFICIENŢĂ

Ratele succesului regimurilor de slăbire sunt reduse, 50% din pierderile în greutate fiind recâştigate în decursul unui an. Dietele folosite în cercetare au fost de mai multe tipuri : înlocuirea unei mese, o dietă cu energie controlată asociată cu întâlniri de grup săptămânale, dieta Atkins (o automonitorizare a carbohidraţilor în cantităţi mici) şi dieta Rosemary Conley (o dietă cu puţine grăsimi şi exerciţii săptămânale în grup). În comparaţie cu grupul martor, toate dietele s-au asociat cu pierderea semnificativă a grăsimii corporale şi a greutăţii în decursul a 6 luni de zile, fără efecte diferite semnificativ între cele 4 diete. Pierderea medie în greutate a fost de 5,9 kg şi cea de grăsime de 4,4 kg în cele 6 luni. În cazul dietei Atkins s-au constatat scăderi mai mari în greutate pe parcursul primelor 4 săptămâni, la sfârşitul studiului, efectele au fost însă asemănătoare. După 12 *luni*, 158 participanţi (54% din lotul iniţial) au furnizat date, dar numai 58 (45%) au continuat dietele. Toate dietele s-au însoţit de o pierdere în greutate de 10% după 12 luni, la cei care le-au respectat (Barclay L, Vega C. Commercial Weight Loss Diets May Be Similarly Effective. *JAMA* 2006 ; 292 : 45-64, 101-103).

Viorica Gavăt

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2006 – vol. 110, nr. 1

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

INFLUENŢA MODULUI DE POLIMERIZARE ASUPRA PROPRIETĂŢILOR MECANICE ALE MATERIALELEOR COMPOZITE

Gianina Iovan, Simona Stoleriu, S. Andrian, Sorina Solomon
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Departamentul de Odontologie-Parodontologie

THE INFLUENCE OF POLYMERIZATION METHOD ON THE MECHANICAL PROPERTIES OF DENTAL RESINS COMPOSITES (Abstract): The aim of the study was to asses the influence of the time, method and type of light curing on the compressive strength of dental composites. Dental composite resin (T-Econom, Ivoclar Vivadent) was cured for 10, 30 or 40 sec. with either a commercial conventional halogen light curing unit (LCU) - Hilux, (Benliodlu Dental Inc), or a light emitting diode (LED), LCU-Bluedent LED Smart. The compressive strengths were determined after 72h on samples 3 mm in diameter and 7 mm high using FPZ 100/1 device. **Results**: The samples cured with LED LCU for 40 seconds in pulse mode showed the smallest values of compressive strength (245 MPa), while those cured with LED LCU for 40 seconds in ramp mode reached the highest values (295 MPa). Similar values for compressive strength were found for the samples polymerized with conventional halogen LCU and the samples cured with LED LCU in constant mode (283 MPa and 285 MPa, respectively). **Conclusions**: Compressive strength depends on the light type and method. Tested LED curing light seems to induce similar compressive strengths as the halogen-based light. Using this conventional light curing unit requires at least 40 seconds of exposure in order to achieve adequate compressive strength. The LED light curing unit should be used in the ramp mode for at least 40 sec, followed by 10 sec in fast mode in order to achieve the best results. **Key words**: COMPOSITE RESINS, POLYMERIZATION, CURING MODE, COMPRESSIVE STRENGHT

Răşinile compozite fotopolimerizabile pot fi considerate astăzi ca fiind cele mai utilizate materiale de restaurare. Principalul avantaj al prizei fotoinduse faţă de activarea chimică a reacţiei de polimerizare, este reprezentat de controlul operatorului asupra timpului de lucru. Gradul de polimerizare al acestor materiale este strict corelat cu intensitatea, cu timpul de expunere, cu mărimea, poziţia şi orientarea sursei luminoase, dar şi cu grosimea stratului de material folosit, culoarea şi opacitatea acestuia, tipul de iniţiator, mărimea particulelor de umplutură şi configuraţia restaurării (1,2).

Pentru un anumit tip de răşină compozită, gradul de conversie a materialului este unul din factorii care influenţează proprietăţile finale ale materialului compozit. În general un grad de conversie crescut conduce la o creştere a durităţii şi rezistenţei mecanice a materialului (3).

Utilizarea lămpilor de fotoactivare cu iradiere inadecvată, frecventă în practica dentară, creşte posibilitatea de subexpunere a materialului, ducând la o polimerizare insuficientă, cu adsorbţie crescută de apă şi solubilizare a monomerilor nepolimerizaţi, ceea ce afectează longevitatea restaurării ca rezultat al proprietăţilor fizice alterate. Din acest motiv, practicianul ar trebui să se bazeze pe informaţiile oferite de producător, respectând riguros indicaţiile acestuia. Din păcate acestea sunt aproape întotdeauna insuficiente, frecvent precizându-se doar timpul de fotoactivare şi grosimea materialului, fără să se amintească despre intensitatea sursei. Cu toate acestea, chiar şi timpul de iradiere recomandat se dovedeşte uneori inadecvat pentru a obţine o polimerizare suficientă a materialului compozit.

Scopul acestei lucrări a fost determinarea modului în care regimuri de polimerizare diferite ca intensitate şi timp de expunere pot influenţa rezistenţa la compresiune a materialelor compozite.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru efectuarea studiului s-a utilizat un material compozit hibrid T-Econom (Ivoclar, Vivadent) şi două tipuri de lămpi de fotopolimerizare: o lampă la care lumina este emisă de o diodă - *BLUEDENT LED smart* şi o lampă cu bec halogen-*HILUX* (Benliodlu Dental Inc.). Lumina emisă de ambele surse este în spectrul albastru, lungimea de undă în cazul lămpii cu LED fiind de 470 nm. Lampa Hilux este concepută să realizeze polimerizarea doar în regim continuu, în timp ce lampa Bluedent Led smart este echipată cu 4 regimuri de polimerizare diferite: R-Ramp, C-Constant, F-Fast, P-Pulse. În regimul Ramp în primele 3 secunde intensitatea luminoasă creşte lent de la 0% la 80% pentru a preveni acumularea stresului în materialul de restaurare, după care intensitatea rămâne constantă pe toată durata expunerii (30 s). Regimul Fast se caracterizează prin emitere luminoasă cu intensitate maximă (100%) pe tot parcursul polimerizării (10 s), în scopul obţinerii durităţii maxime a materialului compozit. În regimul Constant intensitatea luminoasă este redusă la un nivel constant stabil de 80%, ceea ce asigură un proces de polimerizare complet în 30 sec. Regimul Pulse presupune emiteri luminoase urmate de pauze (0,75 s emitere, 0,25 s pauză) pentru a evita contracţia materialului de restaurare fără a mări timpul de expunere (30 s).

Din materialul compozit folosit s-au realizat 30 de probe cilindrice cu diametrul de 3 mm şi înălţimea de 7 mm prin introducerea stratificată (1 mm) a materialului în cilindri de plastic transparenţi fixaţi pe o plăcuţă de sticlă. Pentru fiecare probă, straturile de 1 mm grosime au fost polimerizate succesiv, utilizând 6 regimuri de fotoactivare.

Pentru lampa Bluedent Led Smart:

- 5 probe au fost polimerizate timp de 30 s în regim Ramp;
- 5 probe au fost polimerizate timp de 40 s în regim Ramp;
- 5 probe au fost polimerizate timp de 40 s în regim Pulse;
- 5 probe au fost polimerizate timp de 40 s în regim Constant;
- 5 probe au fost polimerizate timp de 10 s în regim Fast.

Pentru lampa Hilux, cele 5 probe au fost polimerizate 40 s în mod continuu.

După 72 ore probele au fost supuse testelor mecanice de rezistenţă la compresiune, forţele de compresiune având valori progresiv crescătoare până în momentul ruperii. Pentru realizarea acestor teste s-a utilizat instalaţia de încercări mecanice FPZ 100/1 (Germania).

În cazul probelor de material compozit, parametrii solicitărilor au fost următorii:

- domeniul forţă : 0-10000 N
- viteza traversei : 0,266 mm/min
- viteza de deplasare a inscriptorului: 20 mm/min

S-a calculat pentru fiecare probă viteza de solicitare după formula : $V_{solicitare} = \Delta F/\Delta t$ ($N/mm^2/s$) şi tensiunea de compresiune după formula: $\sigma_{compresiune} = F/S$, unde F este forţa de rupere şi S suprafaţa calculată după formula $S = \pi d^2/4$. De asemenea, s-a înregistrat valoarea contracţiei (Δl) apărută în probe înainte de rupere, reducerea sub sarcină fiind exprimată procentual.

REZULTATE

Valorile medii ale forţelor maxime de compresiune şi ale tensiunilor de compresiune înregistrate pot fi urmărite în tab. I.

Cele mai mici valori ale tensiunii de contracţie au fost înregistrate în cazul regimului de polimerizare Pulse cu o durată de polimerizare de 40 s, cele mai bune valori fiind cele în regimul Ramp cu durata expunerii de 40 s. Se poate observa că în regimul Ramp utilizat la durata de expunere recomandată de producătorul lămpii (30 s), tensiunea de contracţie este net mai redusă decât în regimul obişnuit de polimerizare de 40 secunde, indicat de firma producătoare a materialului compozit folosit (257 MPa faţă de 295 MPa). De asemenea s-au remarcat rezultate foarte asemănătoare ale tensiunii de contracţie în regimurile de polimerizare Constant al lămpii Bluedent Led smart şi cel continuu al lămpii Hilux (283 MPa, respectiv 285 MPa) la acelaşi interval de expunere luminoasă (40 s).

Valorile contracţiei suferite de epruvete anterior atingerii valorilor maxime de rupere prin compresiune şi exprimarea reducerii sub sarcină sunt prezentate în tab. II

Valorile cele mai mici ale contracţiei sub acţiunea forţelor compresive s-au înregistrat în cazul polimerizării în regim constant cu lampa Hilux (0,60 mm), cele mai mari valori fiind obţinute în regimul de polimerizare Fast al lămpii Bluedent Led Smart.

DISCUŢII

Intensitatea radiaţiei incidente la o valoare a lungimii de undă „adecvată" şi timpul de iradiere sunt esenţiale pentru desăvârşirea polimerizării şi obţinerea proprietăţilor fizice şi mecanice maxime ale materialului compozit. Intensitatea sursei exprimă indirect rata emiterii de fotoni şi prin aceasta rata generării de radicali liberi, în vreme ce timpul de iradiere la o anumită intensitate determină numărul total de radicali liberi generaţi. Chiar dacă s-au făcut anumite recomandări pentru o intensitate minim acceptată la un anumit interval de timp şi pentru o grosime stabilită a materialului (de exemplu: 280 mW/cm^2 pentru 60 s la 1 mm grosime, 400 mW/cm^2 la 60 s pentru mai puţin de 2 mm şi 600 mW/cm^2 pentru 60 s la 2 mm), încă nu există un consens privind o expunere adecvată şi o densitate energetică (calculată ca intensitatea x durată şi exprimată ca mJ/cm^2) pentru a determina o polimerizare corectă.

TABELUL I

Valorile medii ale forţelor de compresiune şi ale tensiunilor de compresiune

Mod de polimerizare	Forţele maxime de compresiune (N)	Tensiunea de compresiune (Mpa)
40 sec. Pulse	1715±5	243±4
30 sec. Ramp	1814±7	257±5
40 sec. Constant	2000±5	283±4
40 sec Continuu	2020±4	285±3
10 sec. Fast	2050±6	290±4
40 sec. Ramp	2075±8	295±5

TABELUL II

Valorile medii ale contracţiilor înainte de rupere şi reducerea sub sarcină

Mod de polimerizare	Valoarea contracţiei (mm)	Reducerea sub sarcină (%)
40 sec. Pulse	0,66±0,04	9,4±0,3
30 sec. Ramp	0,64±0,03	9,1±0,2
40 sec. Constant	0,62±0,02	8,8±0,1
40 sec continuu	0,60±0,03	8,5±0,2
10 sec. Fast	0,77±0,03	11±0,2
40 sec. Ramp	0,73±0,02	10,4±0,1

Introducerea în practică a noilor tipuri de surse de fotoactivare ce utilizează diode (LED) în locul clasicelor becuri halogene cu filament de tungsten a creat o serie de noi probleme practice. Deşi prezintă avantaje legate de controlul strict al lungimii de undă al luminii emise, de absenţa riscului supraîncălzirii şi de prelungirea duratei de utilizare, aceste dispozitive realizează o iradiere mai scăzută comparativ cu lămpile convenţionale, determinând fotoactivare într-o profunzime mai scăzută (4), ceea ce ar putea determina atât proprietăţi mecanice diminuate cât şi creşterea potenţialului toxic al materialului (5).

Introducerea noilor regimuri de fotoactivare (exponenţial, pulsatil) ce urmăresc scăderea tensiunii determinate de contracţia de priză cât şi a modului intens de fotoactivare, ce are ca scop scăderea timpului de lucru fără scăderea performanţelor mecanice ale materialului, cresc dilema medicului practician, care alege de multe ori atât dispozitivul cât şi modul de utilizare, fără a cunoaşte beneficiile dar şi riscurile ce pot surveni. Literatura de specialitate abundă în articole (6,7,8,9) ce evaluează noile surse şi regimuri de fotoactivare iar rezultatele sunt deseori contradictorii, alimentând entuziasmul practicienilor dornici de tehnologii moderne sau descurajându-i şi mai mult pe sceptici.

Rezultatele par legate în primul rând de sursa de fotoactivare dar şi de materialul folosit pentru testare, fiind cunoscut faptul că lămpile cu LED au un spectru corespunzător camforochinonei. Rezultatele noastre indică faptul că rezultatele cele mai bune au fost obţinute pentru utilizarea lămpii cu LED în modul exponenţial, timp de 40 s, rezultate evident mai bune decât cele obţinute prin aplicarea aceluiaşi regim de lucru timp de doar 30 s, deşi producătorul consideră această durată suficientă pentru obţinerea unui rezultat corespunzător. Aplicarea sursei cu LED în regim constant determină rezultate comparativre cu cele obţinute prin aplicare lămpii halogene convenţionale în regim continuu, pentru aceiaşi durată de timp (40 s). Valori mari ale rezistenţei la compresiune apar şi în cazul aplicării sursei cu LED la intensitate maximă timp de 10 s, dar acest regim de fotoactivare ar trebui investigat şi în ceea ce priveşte amploarea contracţiei de priză şi tensiunile dezvoltate în material. Rezultatele cele mai slabe înregistrate în urma expunerii materialului la sursa LED timp de 40 s în regim pulsatil par să indice că acest mod de fotoactivare poate determina o conversie insuficientă a monomerului. Rezultatele altor studii ce demonstrează compensarea eficientă a stress-ului de contracţie de priză, utilizând această metodă, necesită investigaţii suplimentare pentru a stabili dacă acest rezultat aparent favorabil nu apare consecutiv unei polimerizări inadecvate. Considerăm că cel puţin pentru sursa testată în acest studiu, acest regim de fotoactivare ar trebui obligatoriu completat cu iradierea suplimentară timp de cel puţin 10 s în regim „fast".

CONCLUZII

Rezistenţa la compresiune este dependentă atât de tipul sursei de fotoactivare cât şi de regimul de aplicare.

Lămpa cu LED testată pare să determine rezultate cel puţin comparabile cu cele ale lămpii halogene convenţionale. În cazul utilizării intensităţilor normale, este necesară o durată de aplicare de minimum 40s pentru asigurarea unor proprietăţi mecanice adecvate ale materialului întărit.

Aplicarea sursei cu LED în regim exponenţial timp de 40 s pare să asigure o o polimerizare de calitate, confirmată de rezistenţa la compresiune având valorile cele mai ridicate.

Sugerăm utlizarea lămpilor cu LED în acest regim, urmată eventual de o fotoactivare suplimentară la intensitate maximă timp de 10 s.

Sunt necesare cercetări ulterioare pentru a evalua mai corect profunzimea polimerizării materialului în cazul utilizării acestor dispozitive moderne.

BIBLIOGRAFIE

1. Rueggeberg FA, Jordan DM,. Effect of light-tip distance on polymerization of a visible light-cured composite resin. *Int J Proshodont* 1993 ; 6 : 364-370.
2. Rueggeberg FA, Caughman WF, Curtis JW. Effect of light intensity and exposure duration on cure of resin composite. *Oper Dent* 1994 ; 19 : 26-32.
3. Ferracane JL, Mitchem JC, Condon JR, Todd R. Wear and marginal breakdown of composite with various degrees of cure. *J Dent Res* 1997 ; 76 : 1508-1516.
4. Bennett AW, Watts DC. Performance of two blue light-emitting-diode dental light curing units with distance and irradiation-time. *Dent Mater* 2004 ; 20 : 72-79.
5. Yap AUJ, Saw TY, Cao T, Ng NML. Composite cure and pulp-cell cytotoxicity associated with LED curing lights. *Oper Dent* 2004 ; 29 (1) : 92-99.
6. Hofmannn N, Hugo B, Schubert K, Klaiber B. Comparison between a plasma arc light source and conventional halogen curing units regarding flexural strenght modules and hardness of fotoactivated resin composites. *Clin Oral Invest* 2000 ; 4 : 140-147.
7. Jandt KD, Mills RW, Blackwell GB, Ashworth SH. Depht of cure and compresive strenght of dental composites cured with blue light emitting diodes(LEDs). *Dent Mater* 2000 ; 16 : 41-47.
8. Musanje L, Darvell BW. Polymerization of resin composite restorative materials : exposure reciprocity. *Dent Mater* 2003 ; 19 : 531-541.
9. Soh MS, Yap AUJ, Siow KS. Comparative depths of cure among various curing light types and methods. *Oper Dent* 2004 ; 29 (1) : 9 -15.

NOUTĂŢI

RISCUL CARDIOVASCULAR LA PACIENTUL HIPERTENSIV ESTE MODULAT DE DEBITUL BAZAL AL FILTRĂRII GLOMERULARE

Un studiu randomizat multicentric a inclus subiecţi în vârstă de peste 55 de ani, cu HTA asociată la cel puţin un factor de risc coronarian. În funcţie de valorile bazale ale debitului filtrării glomerulare (DFG) au fost constituite 3 grupe : 1) normal sau crescut (>90 ml/min/1,73m^2) (n = 8126) ; 2) uşor scăzut (60 - 89 ml/min/1,73m^2) (n = 18109) ; 3) scăzut (< 60 ml/min/1,73m^2) (n = 5662). Pacienţii au primit un diuretic tiazidic, un inhibitor calcic sau un inhibitor al enzimei de conversie (IEC). În grupul 3 riscul de coronaropatie (RCP) la 6 ani a fost superior celui de insuficienţă renală terminală (IRT) (15,4% versus 6,0%). Un DFG bazal (< 53 ml/min/1,73m^2 versus > 104 ml/min/1,73m^2) a fost asociat independent cu o creştere RCP de 32%. Inhibitorul calcic şi diureticul tiazidic au avut o eficienţă comparabilă în ceeace priveşte reducerea RCP, a accidentelor vasculare cerebrale (AVC), cât şi a unor evenimente cardiovasculare diverse, 16,0% şi respectiv 15,2% (risc relativ, RR, 1,06). IEC a avut o eficacitate similară în ceeace priveşte reducerea RCP (15,1% vs 15,2% , RR de 1,00%), fiind mai puţin eficace referitor la prevenirea AVC şi a unor evenimente cardiovasculare combinate (Rahman M. et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Int Med* 2006 ; 144 : 172-180).

Al.D. Ciochină

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

POSIBILITĂŢI DE ÎNREGISTRARE A RELAŢIILOR MANDIBULO-MAXILARE ÎN TRATAMENTUL PROTETIC FIX

Cristina Bodnar
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină Dentară
Catedra de Protetică dentară fixă şi Ocluzologie

SOME POSSIBILLITIES TO REGISTRATE OCCLUSION IN FIX PROSTHODONTICS (Abstract) : Occlusion determination, registration and transfer represent an important phase of the fix prosthetic treatment. This goal can be achieved using different materials such as : silicon, special occlusal wax, ZOE paste, acrylic resin and occlusal rims. Specific techniques for specific clinical situations are described, together with some associated procedures : provisional restoration after tooth preparation and split wearing. **Key words** : DENTAL OCCLUSION, FIX PROSTHODONTICS, SILICON, OCCLUSAL WAX, OCCLUSAL SPLIT

Realizarea unei protezări fixe presupune numeroase etape clinice şi de laborator, toate convergând către acelaşi scop : refacerea morfologică şi funcţională a arcadelor dentare afectate de pierderea integrităţii organelor dentare (leziuni coronare - de la caria simplă până la starea de rest radicular) sau starea de edentaţie (absenţa unuia sau a mai multor dinţi).

Confecţionarea oricărei piese protetice în laborator necesită ca, tehnicianul dentar, să posede o serie de date morfologice şi funcţionale ale aparatului dento-maxilar, între care o importanţă esenţială revine relaţiilor mandibulo-maxilare (RMM). Aceste RMM se pot referi la complexul morfologic şi ansamblul cinematicii mandibulare - relaţii mandibulo-maxilare funcţionale (RMMF), sau numai la relaţiile dintre mandibulă şi maxilar în una din poziţiile diagnostice (cel mai des - intercuspidarea maximă, mai rar - relaţia centrică) ceea ce este cunoscut sub numele de relaţii mandibulo-maxilare de ocluzie (RMMO).

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru determinarea, înregistrarea şi transferul RMMF, sunt necesare manopere numeroase şi laborioase, inclusiv cu ajutorul arcului facial. Acest inconvenient se traduce prin recurgerea cu totul excepţională la înregistrarea RMMF. În practica obişnuită se utilizează de regulă numai datele privind RMMO, adaptarea piesei protetice în parametrii ocluziei funcţionale făcându-se în cavitatea bucală (practic - cel mai "individualizat" articulator).

În funcţie de particularităţile fiecărui caz concret, înregistrarea şi transmiterea în laborator a RMMO beneficiază de numeroase tehnici şi materiale. În practică se pot întâlni situaţii foarte variate, care pot fi încadrate în una din următoarele categorii :

A. Pacientul prezintă ocluzie funcţională evidenţiată prin existenţa cel puţin, a următoarelor date : dimensiune verticală de ocluzie (DVO) optimă, probată prin teste funcţionale ; intercuspidare maximă (IM) stabilă şi materializată prin contacte de tip cuspid - fosetă; mişcări excentrice (propulsie şi lateralitate) cu contacte dento-dentare care se înscriu în ghidajele funcţionale;

La subiecţii care au aceste date ale ocluziei funcţionale proteticianul poate să se găsească în una din situaţiile de mai jos:

A.1. Ca urmare a pregătirii dinţilor pentru găzduirea protezelor fixe se menţin toţi cei trei parametri ai ocluziei funcţionale amintiţi mai sus

A.2. Prin prepararea unora dintre dinţii existenţi pe arcadă se păstrează numai DVO şi IM

A.3. După pregătirile suferite de dinţii restanţi (ex. pentru o punte totală) nu se mai păstrează nici unul din parametrii ocluziei funcţionale iniţiale

B. Încă de la prezentare, înainte de orice intervenţie asupra dinţilor restanţi, pacientului îi lipseşte cel puţin unul din cei trei parametri ai ocluziei funcţionale, mai ales IM, DVO.

B.1. Deşi pe cele două arcade există încă un număr suficient de mare de dinţi, aceştia nu stabilesc contacte dento-dentare

B.2. În cazul unei edentaţii subtotale, protezarea fixă se va rezuma la confecţionarea unui număr redus de proteze unitare pe dinţii prezenţi.

B.3. Protezarea prin punte (punţi) unimaxilară(e), maxilarul antagonist fiind edentat total.

C. Un caz cu totul particular este reprezentat de abraziunea generalizată, situaţie în care se impune refacerea în totalitate a morfologiei şi funcţionalităţii ocluzale.

În funcţie de categoria clinică în care se înscrie cazul respectiv, determinarea, înregistrarea şi transmiterea datelor privind RMMO este diferită (în unele cazuri fiind necesară şi transmiterea altor date pe lângă cele referitoare strict la RMMO).

Pentru cazurile care se înscriu în categoriile A.1. şi A.2., între tehnicile de înregistrare a RMMO le vom aminti pe cele folosite mai frecvent.

Amprenta bimaxilară (în ocluzie)

Această tehnică o considerăm acceptabilă numai în cazul amprentării preparaţiei pentru reconstituirea corono-radiculară turnată, eventual şi în cazul confecţionării infrastructurii (capei) pentru o singură coroană metalo-ceramică total fizionomică. Ea se poate obţine prin mai multe procedee, folosindu-se materiale elastice siliconate, de obicei în două consistenţe ("amprentă de spălare"):

- utilizarea unei portamprente parţiale sectoriale de tipul *"bivalvă"*, care anterior prezintă un mâner (portamprenta metalică Ketenbach) cu care se poate amprenta numai un sector lateral de arcadă (fig. 1).
- folosirea unei portamprente tip bivalvă cu pereţii verticali din material plastic, pereţi care sunt uniţi pe orizontală printr-un strat fin de material perforat. Acest tip de portamprentă are două forme: atât pentru sectoarele laterale, cât şi pentru zona frontală (fig. 2).

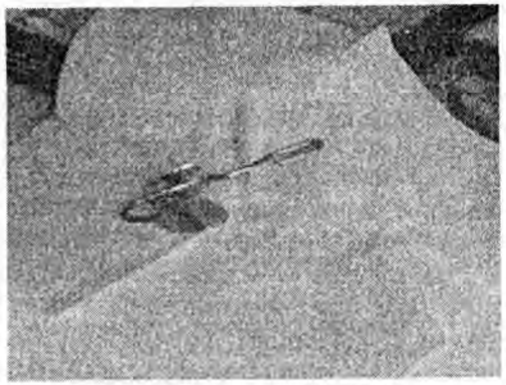


Fig. 1. Portamprenta Ketenbach

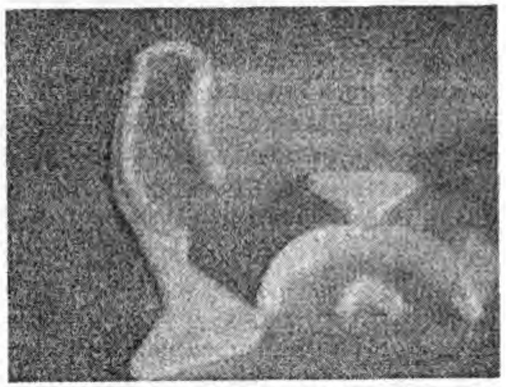


Fig. 2. Portamprenta bivalvă din plastic pentru zona laterală şi frontală

Lipsa oricărei rigidităţi a pereţilor acestei portamprente conduce la obţinerea unui model infidel (1), chiar dacă, în locul amprentei de spălare se va utiliza o tehnică de amprentare în amestec dublu, ultima înmagazinând mai puţine tensiuni interne)

- aplicarea unor bandelete de ceară specială de ocluzie, identice celor utilizate pentru înregistrarea relaţiei centrice (RC) la dentat.

Inconvenientele acestui procedeu provin de la absenţa certitudinii poziţionării mandibulei în IM şi de la posibila deformare a înregistrării în timpul transportului acesteia în laborator. Pentru a preveni deteriorarea după înregistrare, înainte de îndepărtarea cerii din cavitatea bucală se poate aplica pe suprafaţa acesteia un strat subţire de pastă de oxid de zinc - eugenol - colofoniu (ZOE), după care se repoziţionează mandibula în IM şi se face înregistrarea cu pastă ZOE (2).

Pentru acest procedeu este necesară prezenţa unui suport pentru pasta ZOE. Un astfel de suport este prezentat sub forma unei hemiarcade, mânerul suportului fiind prevăzut fie cu plusuri, fie cu orificii (fig. 3a); prin cuplarea a două suporturi poate să se obţină susţinătorul materialului de înregistrare, susţinător ce poate lua forma arcadelor respective, fie mai mică (fig. 3b), fie mai mare (fig. 3c).

Înregistrarea trebuie să reproducă numai vârful cuspizilor («indentaţiile»). Ca atare, după priza materialului, înregistrarea se îndepărtează din gură şi, cu ajutorul unui cuţit fin, se înlătură reliefurile care depăşesc indentaţiile.

Înregistrarea cu materiale elastice fără portamprentă

Această metodă presupune folosirea siliconului chitos, sau mai bine a siliconului mediu, special creat pentru înregistrări

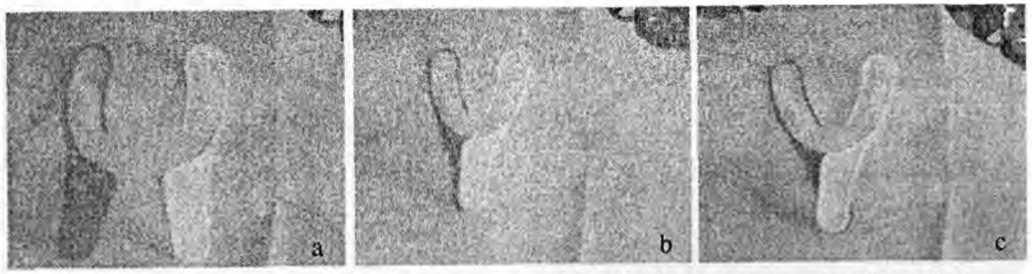


Fig. 3. Suport pentru pasta ZOE: a) pentru hemiarcadă; b) şi c) pentru arcadă completă

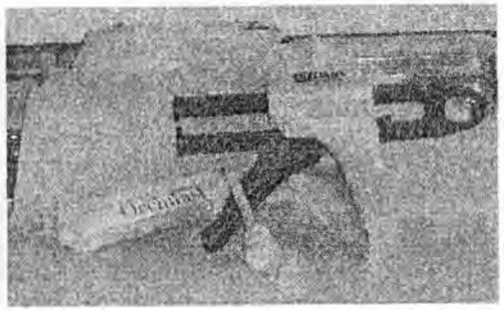


Fig. 4. Silicon pentru înregistrarea RMMO

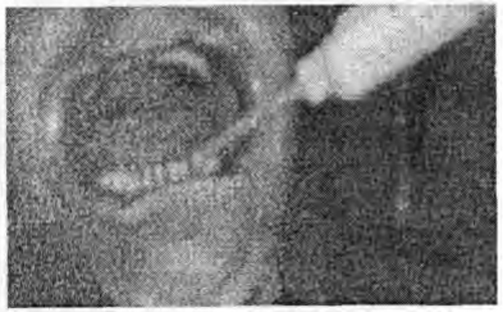


Fig. 5. Aplicarea materialului de înregistrare pe arcada mandibulară

ocluzale (fig. 4).

Aplicarea materialului siliconat în vederea înregistrării RMMO se poate face prin două procedee:

- *"cu gura deschisă"*: se aplică pasta de silicon pe arcada mandibulară într-un strat de cca. 4 mm pe suprafaţa ocluzală a preparaţiilor şi de cca. 2 mm pe restul suprafeţelor ocluzale; în breşa edentată grosimea siliconului să depăşească cu 2 mm planul de ocluzie. (fig. 5). Apoi, mandibula pacientului este poziţionată în IM (fig. 6).

După polimerizarea materialului , se îndepărtează înregistrarea din cavitatea bucală (fig. 7).

- *"cu gura închisă"*: se conduce mandibula pacientului în poziţia de IM, fără a se interpune nici un material între arcade (fig. 8), cerând pacientului să menţină această poziţie.

Cu ajutorul dispozitivului se aplică siliconul pe suprafeţele ocluzale preparate (fig. 9), (în breşa edentată, atunci când este o edentaţie) şi pe feţele vestibulare ale celorlalţi dinţi.

După polimerizarea siliconului şi îndepărtarea înregistrării din cavitatea bucală, aceasta arată ca o cheie vestibulară care a amprentat şi suprafeţele ocluzale ale preparaţiilor şi ale antagoniştilor acestora (fig. 10).

Avantajul acestui ultim procedeu este dat de siguranţa poziţionării mandibulei în IM, poziţionare neinfluenţată de prezenţa vreunui material şi care poate fi controlată prin inspecţie directă.

În situaţiile clinice (A.3) în care după pregătirile dinţilor nu se mai păstrează nici unul din parametrii ocluziei funcţionale iniţiale (DVO, IM, ghidaje în mişcările excentrice ale mandibulei) recomandăm prepararea seriată a dinţilor stâlpi, cu protezare provizorie controlată. Înregistrarea RMMO se va realiza cu ajutorul şabloanelor de ocluzie, la DVO menţinută cu ajutorul coroanelor provizorii aplicate pe dinţii stâlpi. Refacerea ghidajelor funcţionale rămâne în sarcina etapelor de probă şi adaptare a piesei protetice în cavitatea bucală.

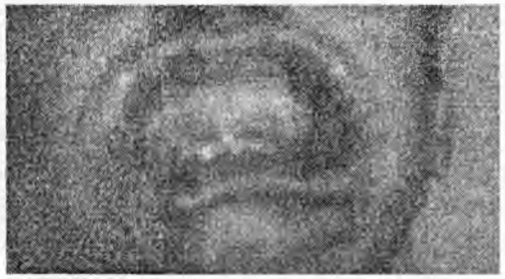


Fig. 6. Poziţionarea mandibulei în IM, după aplicarea siliconului

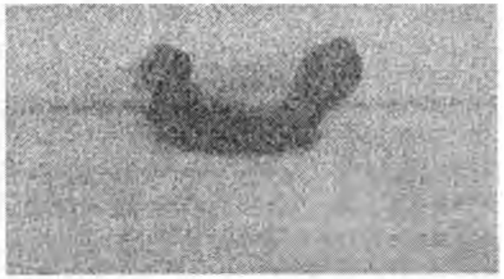


Fig. 7. Aspectul înregistrării ocluzale în afara cavităţii bucale

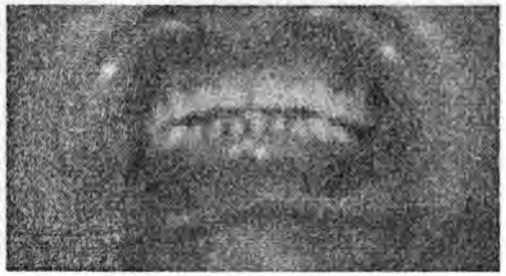


Fig. 8. Poziţionarea în IM înainte de înregistrare

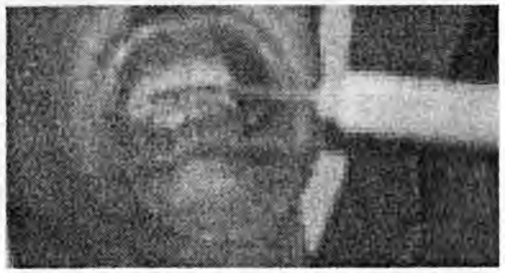


Fig. 9. Aplicarea materialului de înregistrare ocluzală

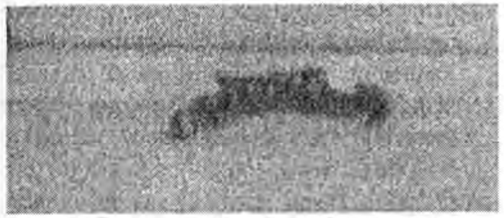


Fig. 10. Aspectul înregistrării interocluzale (tehnica cu gura închisă) în afara cavităţii bucale

Când IM şi DVO lipsesc (B1,) etapele de lucru presupun: confecţionarea de şabloane de ocluzie, cu ajutorul cărora se înregistrează DVO optimă, determinată prin testele funcţionale cunoscute, înregistrarea făcându-se în RC. După montarea modelelor în ocluzor, se determină direcţia şi nivelul planului de ocluzie, stabilindu-se intervenţiile necesare asupra coroanelor dinţilor restanţi (în majoritatea cazurilor dinţii restanţi au suferit migrări, mai ales verticale) în vederea înscrierii feţelor ocluzale ale acestora în planul de ocluzie optim. Se procedează la corectarea clinică a coroanelor dentare pentru a corespunde DVO stabilite, luându-se în considerare şi spaţiul protetic necesar feţelor ocluzale ale viitoarelor elemente de agregare. După prepararea dinţilor stâlpi pentru elementele de agregare se amprentează câmpul protetic, pe modelele de lucru confecţionându-se alte şabloane de ocluzie cu care se înregistrează (în RC) DVO determinată şi măsurată anterior ; de remarcat că aici nu mai este vorba şi de înregistrarea IM, aceasta urmând să se realizeze prin intermediul viitoarelor construcţii protetice fixe (punţi dentare)

În cazul edentaţiei subtotale tratate prin proteză acrilică mobilizabilă, dinţii restanţi vor fi gazda unor proteze fixe unidentare, cu rol în menţinerea, stabilitatea şi (mai rar) sprijinul protezei subtotale. În această situaţie clinică înregistrarea DVO (în RC) se va realiza cu ajutorul şablonului de ocluzie, urmând ca protezele unidentare fixe să fie confecţionate odată cu macheta viitoarei proteze acrilice. Dacă la prezentare cei 2 - 3 dinţi restanţi pe arcada edentată subtotal reuşesc să stabilească IM într-o DVO optimă, datele oferite pot fi menţinute prin coroane provizorii confecţionate după prepararea seriată a dinţilor restanţi, aşa cum s-a arătat mai sus.

Dacă proteza parţială fixă trebuie realizată pe un maxilar al cărui antagonist este edentat total (B2) determinarea şi înregistrarea tuturor datelor legate de nivelul şi direcţia planului de ocluzie, se vor face cu ajutorul şabloanelor de ocluzie, în baza aceloraşi criterii practicate la edentatul total bimaxilar. O remarcă necesară se referă la înregistrarea RMMO în cazul tentativei de protezare fixă în antagonism cu o proteză parţială acrilică mobilizabilă cu sprijin pur mucozal: pentru înregistrarea RMMO se impune fie utilizarea unui material foarte fluid, în acest fel evitându-se înfundarea protezei acrilice în momentul înregistrării RMMO, fie aplicarea materialului pentru înregistrare numai pe dinţii naturali restanţi, atunci când numărul şi topografia acestora permit aceasta.

În cazul abraziunii generalizate menţinerea DVO se poate obţine prin aplicarea unor gutiere ocluzale. Prepararea seriată a dinţilor cu aplicarea consecutivă a gutierelor segmentare permite ca în final toţi dinţii să fie preparaţi, iar DVO este păstrată prin gutierele seriate realizate Înregistrarea RMMO se va face cu ajutorul materialului elastic prin tehnica "cu gura închisă", aplicarea siliconului special făcându-se numai în două sectoare de unde au fost îndepărtate fragmentele respective din gutieră. Menţinerea unora din porţiunile de gutieră (evident, de pe dinţi antagonişti) asigură înregistrarea DVO corecte. După ce s-a realizat înregistrarea DVO, se repun pe arcade fragmentele de gutieră îndepărtate în momentul înregistrării.

Dacă tratamentul protetic fix se face din mai multe lucrări parţiale (fie ele coroane solidarizate sau punţi dentare), atitudine considerată de noi corectă, proba şi adaptarea fiecărui segment de piesă protetică se va face cu menţinerea restului de fragmente de gutieră aplicate pe dinţi.

Când D.V.O. este micşorată (rar) gutierele ocluzale au rolul de a testa o nouă DVO. Înregistrarea acestei noi DVO se va face prin aceeaşi tehnică descrisă mai sus, după fragmentarea fiecărei gutiere. Refacerea protetică a morfologiei arcadelor afectate de abraziunea generalizată se va practica numai după ce există certitudinea că noua DVO este optimă.

CONCLUZII

Integrarea morfo-funcţională a protezelor fixe este dependentă esenţial de corespondenţa acestora cu parametrii unei ocluzii funcţionale.

În practica zilnică se utilizează aproape în exclusivitate numai date care caracterizează relaţiile mandibulo-maxilare de ocluzie (RMMO): intercuspidarea maximă şi dimensiunea verticală de ocluzie.

Determinarea, înregistrarea şi transmiterea în laborator a RMMO se pot realiza cu materiale elastice (siliconate), materiale semirigide (ceară specială "pentru ocluzie", pastă ZOE, răşini acrilice) sau prin intermediul şabloanelor de ocluzie.

Procedeele de menţinere a datelor esenţiale pentru RMMO - IM şi DVO sunt numeroase, protezarea provizorie după preparările seriate şi utilizarea gutierei ocluzale fragmentate fiind cele mai sigure.

Pentru determinarea DVO optime sunt eficiente şabloanele de ocluzie şi gutierele ocluzale, ultimele fiind utile atât la testarea unei noi DVO, cât şi în timpul înregistrării RMMO

La subiecţii care încă de la prezentare nu au contacte dento-dentare este necesar să se determine şi înregistreze DVO în relaţie centrică.

BIBLIOGRAFIE

1. Bratu D, Nussbaum R. Materiale dentare. vol. II. Timişoara: Ed. Helicon, 1998.
2. Ioniţă S. Petre A. Ocluzia dentară. Bucureşti: Ed. Didactică şi Pedagogică, 2003.
3. Bodnar C, Bodnar H, Panny R. Dificultăţi în tratamentul protetic al abraziunii dentare. *Revista Română de Medicină Dentară* 2005; 8 (1): 37.

NOUTĂŢI

ALIMENTAŢIA NATURALĂ ŞI BOALA CELIACĂ

Boala celiacă este o afecţiune condiţionată de factori genetici, imunologici şi factori de mediu. Studii observaţionale recente au demonstrat că alimentaţia naturală scade riscul de apariţie a bolii celiace. În acest scop a fost efectuată o metaanaliză a unor studii oservaţionale publicate in perioada 1966-2004, 6 studii tip caz-control îndeplinind criteriile de includere. Toate studiile cuprinse în această metaanaliză au demonstrat că prelungirea perioadei alimentaţiei naturale cel puţin până la momentul introducerii glutenului în alimentaţie scade riscul de apariţie al bolii celiace. Nu este clar însă dacă alimentaţia naturală oferă o protecţie permanentă împotriva apariţiei bolii celiace sau doar întârzie apariţia simptomelor.(Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller FR et al. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006; 91: 39-43).

Anca Avîrvarei

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

MEDICINĂ DENTARĂ **CAZURI CLINICE**

CONSIDERAŢII TERAPEUTICE PRIVIND PROTEZAREA TOTALĂ ÎN PREZENŢA HIPOSIALIEI. CAZ CLINIC

Elena Preoteasa[1], Ecaterina Ionescu[2], Angelica Bencze[3], Cristina Teodora Preoteasa[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Protetică dentară mobilă
2 Disciplina de Ortodonţie
3 Disciplina de Reabilitare orală
4 studentă

CONSIDERATIONS REGARDING THE TREATMENT WITH TOTAL DENTURES FOR PATIENTS WITH HYPOSALIVATION. A CLINICAL CASE (Abstract): The reduction of the saliva volume leads to a number of difficulties in wearing the total dentures and favours the appearance of the denture stomatitis. For this reason, the treatment of edentulous patients with xerostomia must begin with a complete clinical examination, in order to evaluate the conditions for prosthetic replacement and the amount of the saliva volume. One can appreciate the aetiology and the degree of the saliva volume's alteration trough subjective methods (questionnaires) and objective methods (a few clinical tests, i.e. the mirror test, the pH evaluation, the examination of the saliva). During the treatment, we must pay attention to the preprosthetic measures (the oral rehabilitation), to the treatment stages (special types of impressions, the correct determination of the occlusal and intermaxillary relationships, the aspect of the internal denture's surface), and to the after-treatment phase (the patient's instructions regarding denture's wearing and hygiene, the patient's monitoring). Respecting this rules we may increase the quality of total dentures for patients with xerostomia.

Key words: HIPOSIALIE, PROTEZARE TOTALĂ, CHESTIONAR, SIALOMETRIE

Reducerea fluxului salivar, hiposialia sau xerostomia (dry mouth), rezultă de regulă din hipofuncţia glandelor salivare. Saliva intervine în formarea bolului alimentar, în lubrefierea şi menţinerea integrităţii mucoasei orale, în controlul antimicrobian şi îndepărtarea resturilor alimentare, în gust şi retenţia protezelor.

Reducerea fluxului salivar are diverse cauze. A fost infirmată reducerea fluxului salivar ca urmare a înaintării în vârstă, fiind de regulă urmarea deshidratării (prin aport insuficient hidric sau pierderea apei) sau ca efect al medicaţiei (antihipertensive, psihotrope, diuretice, antihistaminice etc). Iradierea externă a gâtului şi capului pentru afecţiuni tumorale, afectează structura glandelor salivare, determinând reducerea fluxului salivar pe termen lung. La aceasta se adaugă efectul medicaţiei citostatice cu chimioterapice.

Afectarea fluxului salivar poate apare şi într-o serie de afecţiuni, cum ar fi sindromul Sjögren, artrita reumatoidă, sialoze, sialadenite, tumori ale glandelor salivare, în boala Alzheimer, diabet, SIDA etc.

PREMIZE ŞI SCOP

Xerostomia prin simptomatologia ei, are o serie de implicaţii asupra structurilor şi funcţiilor orale, asupra echilibrului protezelor totale. Hiposalivaţia determină dificultăţi în masticaţie, fonaţie, perceperea gustului, deglutiţia alimentelor uscate. Senzaţia de uscăciune a gurii determină necesitatea unui aport sporit de lichide (1). Prin reducerea fluxului salivar, buzele apar uscate, iar mucoasa bucală devine mai sensibilă şi frecvent apar eritem, ulceraţii, iar prin scăderea pH-lui - candidoze.

În prezenţa xerostomiei apare disconfort în purtarea protezelor (mai ales a celei maxilare (2)), prin instabilitate şi asocierea frecventă cu stomatita protetică. Înaintarea în vârstă şi utilizarea mai multor medicamente creşte frecvenţa xerostomiei, cu efectele ei nefavorabile la purtătorul de proteze totale. De aceea, la edentatul total, este necesar ca acest aspect să fie inclus în examinare, diagnostic şi stabilirea măsurilor terapeutice necesare

Ca tratament, în afectarea profundă a fluxului salivar, apare necesitatea utilizării substituenţilor salivari (Biotene, Saliva Orthana), stimularea salivaţiei cu pilocarpină (de trei ori pe zi câte 5 mg (3)) sau cu Sulfarlem (tablete de 25 mg, timp de şase luni (4)). Pentru utilizarea substituenţilor salivari au fost imaginate diferite tipuri de rezervoare de salivă artificială pentru proteza maxilară şi mandibulară (5,6,7). Etiologia şi implicaţiile xerostomiei reprezintă preocupări în diferite domenii ale medicinei, cum ar fi patologia orală, farmacologia, epidemiologia, gerontologia, oncologia, imunologia şi reumatologia (8). Prin absenţa salivei şi creşterea activităţii microbiene şi a posibilităţii de apariţie a stomatitei protetice, se impun măsuri în controlul plăcii microbiene, purtarea şi igienizarea protezelor. Evaluarea şi corelarea condiţiilor de protezare totală, devine o necesitate absolută la aceşti pacienţi, la care se suprapun deficienţele salivare (9,10).

PREZENTARE DE CAZ

Prezentîm situaţia clinică a unei paciente D.E., în vârstă de 78 de ani, ce s-a prezentat pentru restabilirea funcţiilor aparatului dento maxilar, tulburate de instabilitatea protezelor vechi şi disconfortul determinat de instabilitatea protezelor şi sensibilitatea mucoasei.

Evaluare clinică

În investigarea, sub aspect subiectiv, am pornit de la anamneză şi anume de la evaluarea statusului general, a medicaţiei urmate, completate cu semnele subiective legate de fluxul salivar.

Ca afecţiuni generale, pacienta suferă de cardiopatie ischemică, HTA, insuficienţă renală, osteoporoză şi un TBC în antecedente. Este sub medicaţie specifică afecţiunilor cardio-vasculare (Enap, Preductal).

Din istoricul afecţiunii oro-dentare, aflăm că ultimii dinţi au fost caninii mandibulari, extraşi în urmă cu doi ani. A urmat tratamente stomatologice repetate, iar în prezent este protezată total bimaxilar, ultima protezare fiind realizată în urmă cu doi ani. Se declară nemulţumită de protezarea anterioară, prin instabilitatea protezelor şi frecventele leziuni la nivelul mucoasei, ce au făcut imposibilă purtarea protezelor.

Pentru evaluarea simptomatologiei subiective din cadrul xerostomiei am utilizat pe lângă interogatoriu obişnuit un *chestionar*, pentru sistematizarea datelor. Din completarea chestionarului au reieşit următoarele:

Nume, prenume, vârstă, sex - D.E., 78 ani, F

Aţi purtat proteze parţiale sau totale ? De când ? - Da, proteză totală maxilară de 4 ani şi mandibulară de 2 ani (anterior fiind protezată parţial)

De când purtaţi ultima proteză ? - de 2 ani proteze totale bimaxilar

Sunteţi nemulţumit de proteza actuală ? De când ? Şi de ce ? - Sunt nemulţumită, de instabilitatea protezelor şi de frecventele leziuni de la nivelul mucoasei.

Purtaţi permanent protezele ? - Da

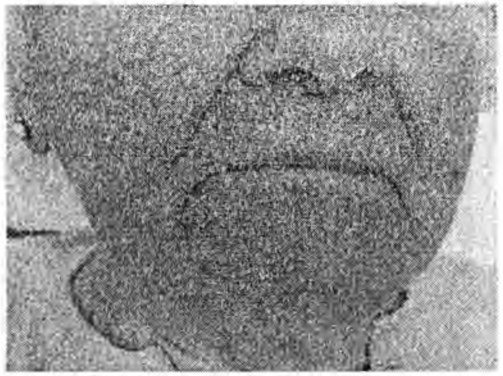


Fig. 1. Buze uscate

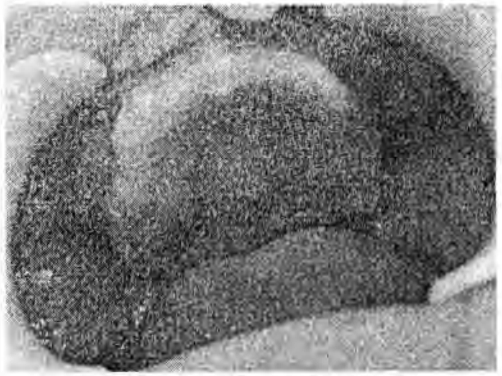


Fig. 2. Câmpul protetic maxilar

Simţiţi că vi se usucă gura ? Aveţi senzaţia de sete sau de gură uscată ? - Da, senzaţia de gură şi buze uscate (fig.1), fiind necesară umezirea frecventă a gurii.

Vă treziţi noaptea să beţi apă ? - De cele mai multe ori da.

Aveţi probleme la înghiţirea alimentelor ? - da, mai ales la alimente uscate.

Aveţi tulburări de vorbire ? - Uneori, senzaţia că limba aderă la mucoasa orală.

Evitaţi să mâncaţi alimente dure ? Aveţi senzaţia de salivă insuficientă necesară înmuierii alimentelor ? - Da.

Aveţi dificultăţi legate de mişcările limbii ? - Da.

Simţiţi uscăciune la nivelul ochilor (că vă lipsesc lacrimile) ? - Nu.

Din completarea chestionarului se poate pune diagnosticul prezumtiv de hiposialie, asociat cu purtarea continuă a protezelor şi insatisfacţia funcţională.

Examenul clinic endobucal

Am urmărit evidenţierea condiţiilor de protezare, modificările de flux salivar şi efectele prezente la nivel oral. Examinând câmpul protetic *maxilar* (fig. 2), am constatat prezenţa unor formaţiuni anatomice, unele favorabile protezării (creste de dimensiuni relativ bune, bolta palatină de adâncime medie), iar altele mai puţin favorabile (creastă deplasabilă în zona frontală, torus palatin proeminent în 1/3 medie, tuberozitate dreaptă fibroasă, deplasabilă lateral).

Mucoasa fixă prezenta un grad mare de aderenţă, având rezilienţă redusă (câmp protetic dur). Limita posterioară a câmpului protetic se prezintă sub forma unei zone de demarcaţie de aproximativ 3-5 mm. S-a apreciat şi vâscozitatea şi aderenţa salivei (fig. 3). La examenul mucoasei palatine a fost evidenţiată o mucoasa subţire, sensibilă şi prezenţa unei zone congestive (stomatită protetică).

Examinarea câmpului protetic a condus la stabilirea diagnosticului şi a gradului IV de dificultate a protezării, prin prezenţa torusului palatin, a crestei fibroase frontale şi suprapunerea hiposialiei.

Teste de evidenţiere a modificărilor de flux salivar

Pentru completarea datelor anamnestice şi evaluarea fluxului salivar, am utilizat o

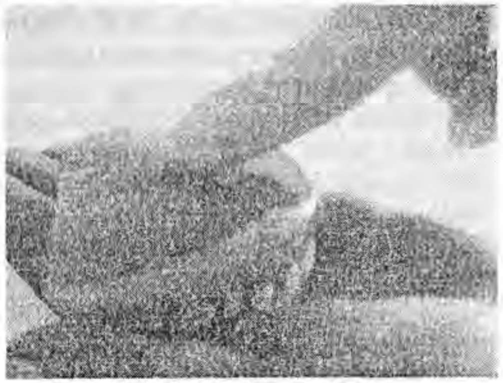


Fig. 3. Verificarea vâscozităţii şi aderenţei salivei

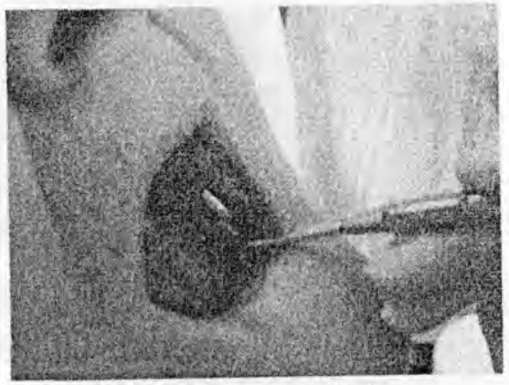


Fig. 4. Testul cu oglinda

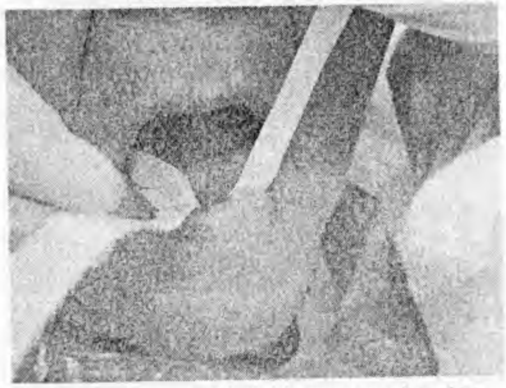


Fig. 6. Aderenţa hârtiei la mucoasa buzelor

serie de teste, cum ar fi: testul cu oglinda, cu zahăr, determinarea pH-ului salivar şi sialometria nestimulată cu hârtie de filtru.

Testul cu oglinda

Testul cu oglinda a constat în verificarea gradului de aderare a suprafeţei oglinzii la nivelul mucoasei jugale, prin plimbarea oglinzii în contact cu mucoasa jugală, urmată de îndepărtarea acesteia.

Testul a fost apreciat în grade de aderenţă (fig. 4):

- gradul I – oglinda alunecă pe mucoasa jugală,
- gradul II – oglinda aderă uşor pe mucoasa jugală,
- gradul III – oglinda aderă ferm de mucoasa jugală .

Testul cu zahăr

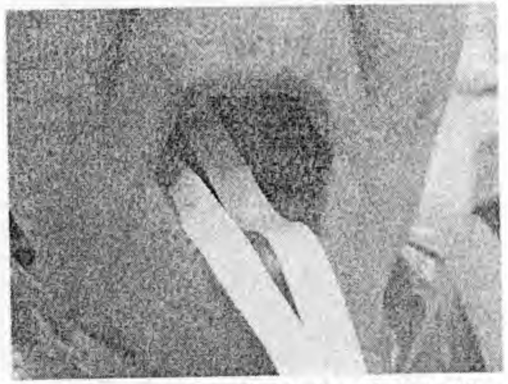


Fig. 5. Sialometria nestimulată cu hârtie de filtru

Este un test simplu, care pune în evidenţă scăderea secreţiei salivare. O bucată de zahăr cubic este ţinută sub limbă şi trebuie să se topească în 3 minute. Persistenţa sa peste acest timp, denotă o scădere a secreţiei salivare. El a fost pozitiv.

Măsurarea pH-ului salivar

S-a făcut cu ajutorul unei benzi colorimetrice pentru pH aplicată pe limbă. În gurile uscate s-a constatat un pH mai mic de 6,5, acid, aspect evidenţiat şi la pacienta noastră.

Sialometria nestimulată

Testul sialometriei nestimulate cu hârtie de filtru, a constat în utilizarea unor benzi de hârtie de filtru, cu o lungime de 15 cm şi lăţime de 1 cm, aplicate în şanţul paralingual şi pe faţa dorsală a limbii (fig. 5).

S-a realizat măsurarea lungimii hârtiei de filtru care a fost îmbibată cu salivă, după un interval de 3 minute. Valorile obţinute au fost de 4,5cm pe limbă şi 3,8 sub limbă. La îndepărtarea benzilor am apreciat şi gradul de aderenţă a hârtiei de filtru la nivelul mucoasei buzei inferioare (fig. 6).

TRATAMENT

Ca tratament preprotetic, având în vedere stomatita protetică, am instruit pacienta pentru o igienizare corectă a cavităţii bucale şi a protezei. I-a fost indicată utilizarea apei de gură cu clorhexidină (Corsodyl), de două ori pe zi şi suprimarea protezei pe timpul nopţii. Prin suprimarea şi igienizarea corectă a protezei s-a ajuns la

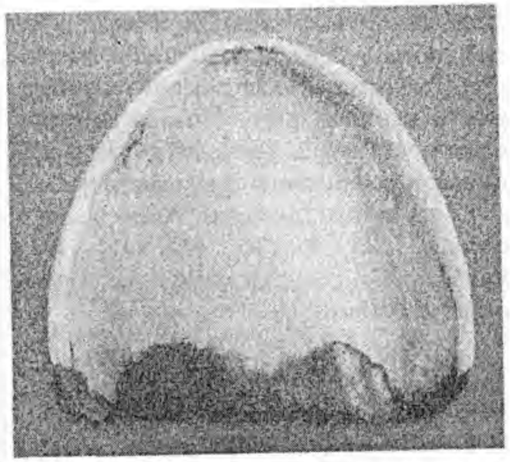


Fig. 7.

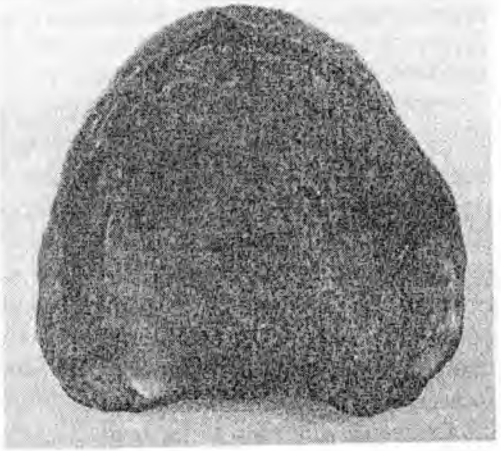


Fig. 9.

dispariţia zonei congestive, după 10 zile.

ATITUDINI ÎN REALIZAREA PROTEZEI

In amprentare am pornit de la înregistrarea cât mai funcţională, prin adaptarea portamprentei individuale în limitele anatomice şi funcţionale ale periferiei (fig. 7). Am realizat pentru o mai bună succiune închiderea marginală la zonele cheie, iar în situaţii clinice cu limite imprecise, resorbţii accentuate, am realizat perfectarea portamprentei cu acrilate moi (Hydrocast, Coe soft etc.).

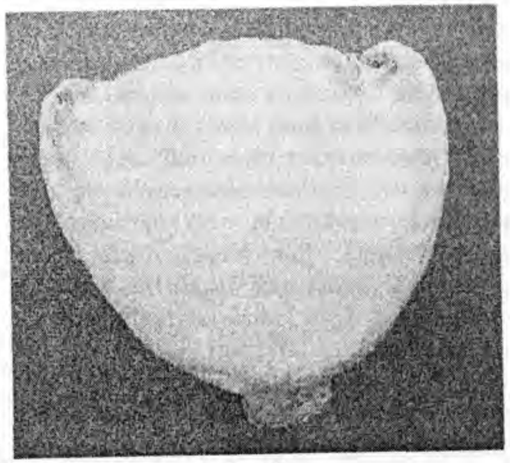


Fig. 8.

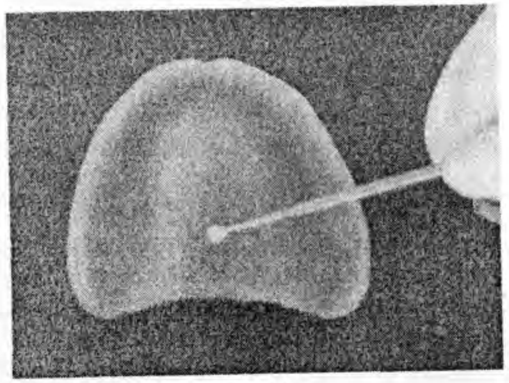


Fig. 10.

Amprenta funcţională luată cu pasta ZOE (fig. 8), pentru a nu deforma mucoasa, a fost totdeauna completată cu amprentă de spălare, cu un silicon fluid (fig. 9), urmărind obţinerea unei suprafeţe interne a bazei protezei netedă, lucioasă. In acest scop am utilizat uneori în amprentare şi materiale ceroase (Adheseal). În final pentru obţinerea unei suprafeţe nedede, lucioase a feţei interne a bazei protezei, am aplicat un lac (Lustrol, de la Molloplast, fig. 10). Există în acest sens şi alte lacuri pentru impregnare.

În stabilirea relaţiilor ocluzale şi intermaxilare, am pornit de la stabilirea corectă a dimensiunii verticale de ocluzie (DVO), în baza celei de repaus (DVR) şi a spaţiului de inocluzie fiziologică corespunzator, precum şi a relaţiei centrice (RC), în care am plasat intercuspidarea maximă (IM).

În final, pacientul a fost instruit în ceea ce priveşte purtarea protezelor (după depăşirea etapei de obişnuire, acestea au fost purtate cu intermitenţă, prin suprimarea pe timpul nopţii, 6-8 ore/zi), igienizarea protezei şi antiseptice locale pe bază de clorhexidină. I s-a indicat un regim alimentar bogat hidric, în sucuri, citrice şi fibre vegetale şi sărac în alimente sărate, afumături, condimente, dulciuri. Pacienta a fost chemată la control după aplicarea protezelor, urmând să se prezinte periodic.

DISCUŢII

Protezarea totală la pacienţii cu hiposialie presupune în primul rând evaluarea corectă, cu aprecierea prezenţei hiposialiei, a gradului afectării, cauzelor şi consecinţelor ei orale şi asupra protezării totale. In acest sens se impune o evaluare corectă a condiţiilor de protezare şi a suplinirii efectelor negative ale hiposialiei în echilibrul protezei şi asupra mucoasei, prin alte mijloace protetice. Au fost astfel, evaluate condiţiile de protezare, pentru utilizarea corectă a elementelor favorabile protezării, ce pot suplini reducerea salivei, cu decelarea eventualelor leziuni asociate fluxului salivar diminuat (prin aspectul congestiv al mucoasei, aspectul uscat al buzelor şi depozitele pe limbă).

Ca atitudini terapeutice în protezarea totală, s-au impus preprotetic aducerea mucoasei la un status normal, prin reducerea fenomenelor inflamatorii şi a factorului microbian, printr-o igienizare corectă a cavităţii bucale şi a protezelor, utilizarea condiţionarii tisulare cu agent antimicrobian inclus, purtarea cu intermitenţă a protezelor. În protezare s-a urmărit obţinerea de suprafeţe cât mai netede interne şi externe (pentru reducerea factorului microbian, adeziune mărită la câmpul protetic, stimularea secreţiei salivare), contacte ocluzale uniform distribuite în limite fiziologice. Atingerea acestor obiective s-a făcut prin amprentare, prin utilizarea de materiale ce conduc la suprafaţă de amprentă netedă (siliconi, materiale bucoplastice) şi aplicarea în final, de lacuri. Amprentarea a exploatat la maxim echilibrul prin succiune. Ca relaţii ocluzale s-au urmărit contacte uniforme pe dinţii laterali, în relaţii intermaxilare funcţionale (DVO, RC).

Prin instruirea pacienţilor şi dispensarizare, s-a urmărit reducerea factorului microbian, stimularea secreţiei salivare, adaptarea regimului alimentar şi controlul protezelor (baze, ocluzie) pentru a preveni afectarea statusului mucoasei orale.

CONCLUZII

Sindromul de gură uscată prezent la purtătorii de proteze mobile, de etiologii diferite, este important de depistat şi corectat, având în vedere implicaţiile sale negative asupra stării de sănătate orală şi a tratamentului prin proteze totale.

În acest sens trebuie realizat un bilanţ al deficitului salivar, etiologic şi al complicaţiilor, printr-o evaluare corecta a pacientului.

Evaluarea este bine să fie realizată prin chestionare şi obiectiv pe baza diferitelor teste (cu oglinda, cu zahăr, pH, sialometrie, aprecierea vâscozităţii şi aderenţei salivei)

Trebuie evaluate condiţiile de protezare, pentru aprecierea echilibrului şi îmbunătăţirii lui prin tehnici adecvate de protezare, în condiţiile afectării prin hiposialie

Statusul mucoasei orale, afectat frecvent în hiposialie, trebuie adus la normal înaintea protezării, prin suprimarea protezei, antiseptice locale, condiţionare tisulară.

În conceperea şi realizarea protezării trebuie să se urmărească obţinerea unei suprafeţe interne a bazei protezei netede, lucioase, într-un raport funcţional cu structurile orale, iar ocluzia trebuie să răspundă unor presiuni uniform distribuite în limite funcţionale.

Dupa aplicarea protezelor, pacientul trebuie instruit privind purtarea, igienizarea şi regimul dietetic adecvat, pentru a preveni afectarea mucoasei şi dezvoltarea microbiană.

Prin evaluarea, conceperea şi realizarea corectă a protezării edentatului total, cu instuirea şi dispensarizarea lui, pot fi reduse efectele negative ale hiposialiei asupra structurilor orale şi asupra protezelor totale la această categorie de pacienţi.

BIBLIOGRAFIE

1. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia : clinical aspect and treatment. *Gerontol* 2003 ; 20 (2) : 64-77.
2. Marton K, Boros I, Fejerdy P, Madlena M. Evaluation of unstimulated flow rates of whole and palatal saliva in healthy patients wearing complete dentures and in patients with Sjogren's. *J Prosthet Dent* 2004 ; 91 (6) : 577-581.
3. Davies AN, Singer J. A comparison of artificial saliva and pilocarpine in radiation-induced xerostomia. *J Laryngol Otol* 1994 ; 108 (8) : 663-665.
4. Hirvikangas M, Posti J, Makila E. Treatment of xerostomia through use of dentures containing reservoirs of saliva substitute. *Proc Finn Dent Soc* 1989 ; 85 (1) : 47-50.
5. Preoteasa E. *Examinarea pacientului în vederea protezării totale*. Bucureşti : Ed Cerma, 1999.
6. Sinclair GF, Frost PM, Walter JD. New design for an artificial saliva reservoir for the mandibular complete denture. *J Prosthet Dent* 1996 ; 75 (3) : 276-280.
7. Pauna M, Preoteasa E. *Aspecte practice în protezarea edentaţiei totale*. Bucureşti : Ed. Cerma, 2002.
8. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia : etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc* 2003 ; 134 (1) : 61-69.
9. Preoteasa E, Muntianu LS. Consideraţii privind protezarea totală în cazul modificărilor de flux salivar. *Pharmakon* 2004 ; 31 : 23-24.
10. Wolf A, Gadre A, Beigleiter A, Moskona D, Cardasch H. Correlation between patient satisfaction with complete dentures and denture quality, oral condition, and flow rate of submandibular/sublingual salivary glands. *Int J Prosthodont* 2003 ; 16 (1) : 45-48.

NOUTĂŢI

LIGANZI AI RECEPTORILOR 5-HT$_6$ - NOI AGENŢI MEDICAMENTOŞI

Receptorii 5-HT$_6$ au fost descoperiţi recent, iar distribuţia lor unică (aproape exclusiv în creier) îi face o promiţătoare ţintă pentru o serie de afecţiuni SNC precum boala Alzheimer, schizofrenie, anxietate şi obezitate. În ultimii ani s-au realizat studii importante în ceea ce priveşte rolurile funcţionale şi cerinţele farmacofore pentru acest tip de receptori, în vedere sintezei unor liganzi patentabili. Doi anagonişti ai receptorilor 5-HT$_6$ au intrat deja în faza II clinică de cercetare pentru rolul lor de a îmbunătăţi funcţia cognitivă în boala Alzeihmer (Holenz J, Pauwels PJ, Diaz JL, Merce R, Codony X, Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT$_6$ receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. *Drug Discovery Today* 2006 ; 11 (7-8) : 283-299).

Anca Miron

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2006 – vol. 110, nr. 2

FARMACIE ARTICOLE ORIGINALE

RESEARCHES CONCERNING THE SYNTHESIS AND ANTITUBERCULOSIS ACTION OF SOME NEW SULPHACETAMIDE DERIVATIVES

Margareta Ungureanu[1], **Daniela Diculencu**[2], **Cristina Archip Ştirbu**[1]
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
1 School of Medical Bioengineering
2 Pneumonology Hospital Iaşi

RESEARCHES CONCERNING THE SYNTHESIS AND ANTITUBERCULOSIS ACTION OF SOME NEW SULPHACETAMIDE DERIVATIVES (Abstract): In the present study we emphasized the antituberculosis action of new sulphacetamide derivatives. In order o extend the research for obtaining antituberculosis substances, we decided to study the influence of the introducing of the thioureea and sulphamide groups in the molecule on the antituberculosis activity of the Isoniazid. We have devloped a simple and precise method for obtaining the thioureea derivatives of sulphamides'isonicotinoilhydrazone. The structure of the newly synthesized compounds was confirmed by the quantitative elemental analysis as well as IR spectral measurements. We tested the antituberculosis action of new eight obtained sulphacetamide derivatives. Testing new substances on the *Mycobacterium tuberculosis* complex implies the insemination of inoculums on tubes containing the new substances, in chosen concentrations. Early tests on *Mycobacterium tuberculosis* strains show susceptibility to these new compounds (for the tested concentrations). The new compounds represent a premise for obtaining new antimicobacterial agents. **Key words**: ANTITUBERCULOSIS ACTION, SULPHACETAMIDE DERIVATIVES, CHEMICAL SYNTHESIS.

The progress obtained in the field of antimicobacterial drugs is due to both the studies concerning the synthesis and the improvements of the control method for the tested substances (1,2,3,4,5,6,7).

Romania is one of the countries with the highest number of cases of tuberculosis in Europe, tuberculosis being a contagious disease with one of the world's spread and having social consequence.

One of the most important antituberculosis agent is the Isoniazid.

Some disadvantages of this substance have been noticed in several instances, e.g. chemoresistance over the Koch bacillus and toxicity over the central nervous system and over the hepatic function. (8)

In literature there are many indications of the antituberculosis action of the thioureea (9,10).

Although the birth of the antibiotics has decreased their popularity, the sulphamides are widely used and in certain cases they have many advantages (10).

For this purpose, we decided to study the influence of the introduction of the thioureea and sulphamide groups in the molecule on the antituberculosis activity of the Isoniazid.

EXPERIMENTAL METHODS

Further to our researching, the synthesis of some new antituberculosis substances (11), we studied a simple method for obtaining the thioureea derivatives of sulphamides' isonicotinoilhydrazone.

For this purpose, in the first stage we synthesized the isonicotinoilhydrazone of sulphacetamide (III).

The synthesis was based on the reaction between the hydrazide of the isonicotinic acid (Izoniazid) (I) and sulphacetamide (II), by boiling their concentrated alcoholic solutions on bain-marie.

Next, in order to obtain the new thioureea derivatives, we condensed the sulphacetamide's isonicotinoilhydrazone (III) with eight various isothiocyanates. (IV – XI) (fig. 1).

The reaction was carried out in acetonic solution, under reflux.

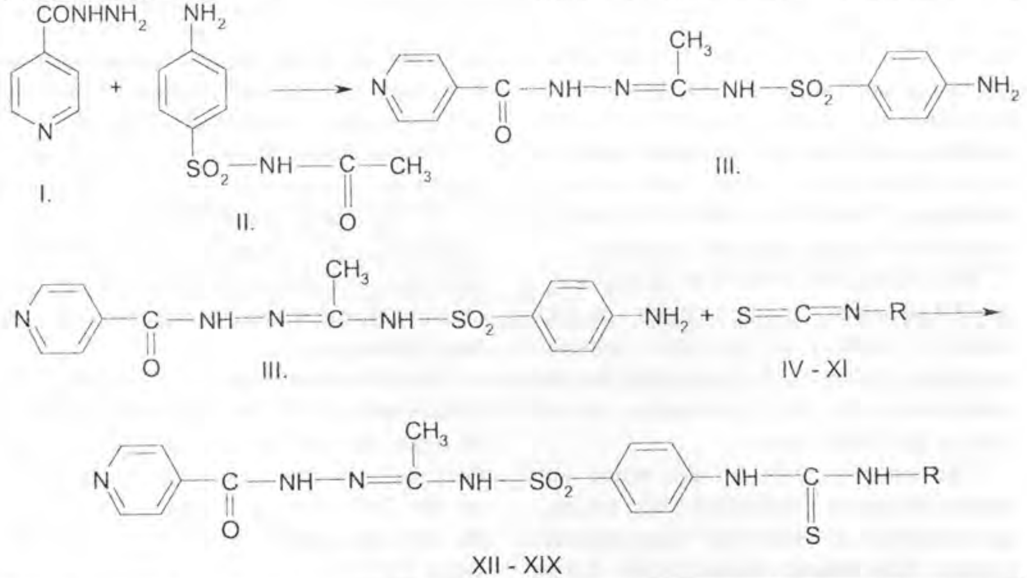
The 8 new synthesized sulphacetamide derivatives (XII–XIX) were purified through the repetitive recrystallizations from ethanol.

The chemical structure of these derivatives was confirmed by C, H, N elemental analysis and by spectral analysis (tab. I).

TEST OF ANTITUBERCULOSIS ACTION

We tested the antituberculosis action of new eight sulphacetamide derivatives.

Testing new substances on the *Mycobacterium tuberculosis* complex implies the insemination of inoculums on tubes containing the new substances, in chosen con-



XII - XIX

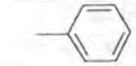
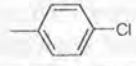
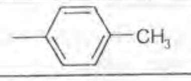
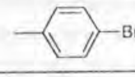
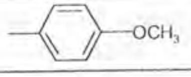
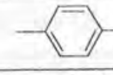
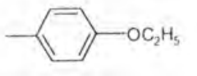
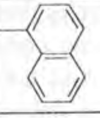
Compound		R	Compound		R
IV	XII		VIII	XVI	
V	XIII		IX	XVII	
VI	XIV		X	XVIII	
VII	XV		XI	XIX	

Fig. 1. The new sulphacetamide derivatives obtaining

TABLE I

Main Characteristics of the New Compounds

Compound	Molecular Formula	C%		H%		N%		Melting Point (°C)	η %	IR (cm⁻¹)
		Calc.	Found	Calc.	Found	Calc.	Found			
XII	$C_{21}H_{20}O_3N_6S_2$	53,84	53,51	4,26	4,12	17,94	18,06	188 – 189	90,66	3410; 1650; 1200; 1140; 970; 820; 755
XIII	$C_{22}H_{22}O_3N_6S_2$	54,76	54,29	4,56	4,68	17,42	17,73	196 – 198	89,92	3415; 1665; 1220; 1145; 1060; 830; 760
XIV	$C_{22}H_{22}O_4N_6S_2$	53,01	52,82	4,41	4,25	16,86	17,01	206 – 207	87,24	3460; 1700; 1240; 1155; 1050; 810; 755
XV	$C_{23}H_{24}O_4N_6S_2$	53,90	54,17	4,68	4,92	16,40	16,23	208 – 209	88,31	3470; 1660; 1210; 1150; 1030; 810; 755
XVI	$C_{21}H_{19}O_3N_6S_2Cl$	50,15	49,88	3,77	3,45	16,71	16,44	196 – 197	89,05	3465; 1715; 1260; 1140; 1065; 815; 620
XVII	$C_{21}H_{19}O_3N_6S_2Br$	46,08	45,79	3,47	3,71	15,35	15,07	210 – 211	87,93	3480; 1710; 1255; 1145; 1020; 820; 550
XVIII	$C_{21}H_{19}O_3N_6S_2I$	42,43	42,68	3,19	2,93	14,14	14,42	214 – 215	89,60	3480; 1720; 1215; 1140; 1060; 815; 755; 510
XIX	$C_{25}H_{22}O_3N_6S_2$	57,91	58,27	4,24	4,55	16,21	16,50	215 – 216	90,16	3460; 1650; 1255; 1150; 1065; 820; 760

centrations. The results are obtained after a period of incubation. If the test tubes do not show any colony growth (or if their numbers are below specific limits compared to the blank tubes – tubes with no active substance), then the strain is considered susceptible to that specified substance.

For testing we used tubes containing 5 ml of Lowenstein-Jensen medium; to these tubes we added 1 ml the active substance we tested. Two test tubes were used for each concentration of the 8 substances, in addition to the blank tubes.

The concentration of the tested substance is usually established after testing a great number of "wild type" and reference strains. The lowest concentration corresponds to the inferior susceptibility level (inferior critical concentration), and the highest corresponds to the superior resistance level (superior critical concentration).

The recommended critical concentrations are (in µg/ml): 0.2 and 1 for Izoniazid, 20 and 40 for Rifampicin, 4 and 10 for Streptomycin, 2 and 3 for Ethambutol.

Taking into consideration the fact that the new compounds are Izoniazid derivatives and the fact that this present testing implies only a screening test of their action against *Mycobacterium tuberculosis*, we used the following concentrations for each substance: 0.05 µg/ml, 0.1 µg/ml, 0.2 µg/ml, 0.4 µg/ml, 0.8 µg/ml, 1.6 µg/ml.

The required quantities for each compound were measured using the electronic scale, and then dissolved in N, N-dimethylformamide. After obtaining all the necessary dilutions, 1ml from each substance (for each given concentration) is incorporated into the 2 tubes.

The tubes are kept for 24 to 48 hours (incubated at 37°C) in a horizontal position in order for the solvent to evaporate and then they are inoculated with an inoculum of 104 CFU (Colony Forming Units) from the *Mycobacterium tuberculosis* reference strain H37RV.

The test and blank tubes are then incubated at 37° C for a period of 10 weeks. At the end of this period, none of the tubes showed any growing *Mycobacterium tuberculosis* colonies, and thus indicating that the reference strain is susceptible to the newly tested substances.

These researches represent a premise for obtaining new antituberculosis compounds of thioureea series.

CONCLUSIONS

In order to obtain new antituberculosis agents we have studied 8 new sulphacetamide derivatives.

We have developed a simple and precise method for their chemical synthesis.

The structure of the newly synthesized compounds was confirmed by the quantitative elemental analysis as well as IR spectral measurements.

Early tests on *Mycobacterium tuberculosis* strains show susceptibility to these new compounds (for the tested concentrations).

The new compounds represent a premise for obtaining new antimicobacterial agents.

REFERENCES

1. Crofton J, Horne N, Miller F. *Tuberculosis*. MacMillan Press Ltd, 1992.
2. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L et al. Global trends in rezistance to antituberculosis drugs. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1294–1303.
3. Iseman MD. Treatment of multidrog resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993 ; 329 (11) : 784–791.
4. Snell NJC. The treatment of tuberculosis : current status and future prospects. *Expert Opinions on Investigational Drugs* 1998 ; 7 (4) : 545–552.
5. Besra SG, Kremer L. Current status and future development of antitubercular chemotherapy. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2002 ; 11 (8) : 1033–1049.
6. Loddenkemper R, Sagebiel Brendel A. Strategies against multidrog resistant tuberculosis. *Eur Resp J* 2002 ; 20.
7. Terreni M, Villani P. New antimycobacterial agents. *Recent Advances in Patent Literature* 2001 ; 11 (2) : 261-268.
8. Budeanu C,Budeanu E. Curative action of vaniline derivative of HIN. *Studies and Researches Acad RPR* 1959 ; 6 : 101-107.
9. Ungureanu M, Ştefănescu E, Stavri N, Pavelescu M. Synthesis of thiocarbanilide derivatives with pharmacological activity. *Rev Med Chir* 1986 ; 90 (2) : 369-372.
10. Ungureanu M, Poiată A, Tuchiluş C. Researches concerning the synthesis and antimicrobial activity of some new sulphamides derivatives. *Rev Med Chir* 2003 ; 107 (2, supl. 1) : 238-241.
11. Ungureanu M, Galaction A. The synthesis of new izonicotinic acid derivatives with antituberculosis activity. *Rev Med Chir* 2002 ; 106 (3) : 592-594.

DETERMINAREA CANTITATIVĂ TURBIDIMETRICA A FAMOTIDINEI SUB FORMĂ DE FOSFOMOLIBDAT

M. Apostu, V. Dorneanu, Nela Bibire, Mădălina Vieriu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Chimie Analitică

TURBIDIMETRIC ASSAY OF FAMOTIDINE (Abstract): This paper proposes a new method for the quantitative determination of famotidine, based on its reaction with phosphomolibdenic acid. The measurements were carried out at wavelength of 400 nm. This method has been validated and it has been applied to the determination of famotidine in pharmaceutical products. **Key words**: FAMOTIDINE, PHOSPHOMOLIBDENIC ACID, TURBIDIMETRIC ASSAY

Acidul fosfomolibdenic precipită cu unele substanţe organice cu funcţii bazice, formând complecşi cristalizaţi, cu compoziţie constantă şi bine definită.

În literatura de specialitate sunt citate metode optice de determinare cantitativă a tiaminei (1), cefazolinei (2), piroxicamului (3), promazinei (4), timololui (5), cefadroxilului, cefapirinei, ceforanidei şi cefuroximei (6) având la bază reacţia cu acidul fosfomolibdenic.

Utilizând proprietatea de a complexa uşor cu un număr mare de compuşi cu funcţii bazice, am folosit acest reactiv pentru realizarea unei noi metode de determinare cantitativă a famotidinei.

Famotidina este un antagonist al receptorilor H_2 ai histaminei cu efect inhibitor asupra secreţiei parietale gastrice, utilizată în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal.

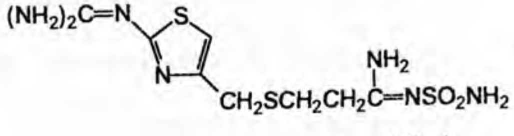


Fig. 1. Structura chimică a famotidinei

Din punct de vedere chimic este un derivat cu nucleu tiazolic: N'- (aminosulfonil) - 3 - (((2 - ((diaminometilen)amino) - 4 - tioazolil)metil)tio)propanimidamida (fig. 1).

MATERIAL ŞI METODA

Famotidina formează cu acidul fosfomolibdenic un complex greu solubil de culoare galben-verzui ce poate fi determinat turbidimetric din suspensie apoasă la lungimea de undă λ = 400 nm.

Reactivi şi aparatură

- Soluţii etalon famotidină - standard BP, Dar al Dawa, Iordania - (concentraţii cuprinse între 40 - 110 µg/mL);
- Soluţie apoasă de acid fosfomolibdenic 1% (FR X);
- Soluţie de glicerină 50% (m/v);
- Soluţii HCl 10^{-3} mol/L şi HCl 2 mol/L;
- Spectrofotometru UV - VIS, tip H.P. 8453;
- Baie de apă termostatată, tip Memmert WB 10;
- Baie de ultrasunete, tip Cole Parmer B5 - E;
- Centrifugă.

Metodă

La 1 mL soluţie etalon de famotidină se adaugă 1 mL soluţie glicerină 50%, 1 mL soluţie HCl 2 mol/L şi se menţine amestecul în baia de apă la 50§C timp de 5 minute; se precipită cu 1 mL soluţie acid fosfomolibdenic, proaspăt preparat, şi, după un repaus de 30 minute la temperatura camerei, se transvazează cantitativ suspensia obţinută în baloane cotate de 5 mL; se completează la semn cu apă distilată şi se măsoară absorbanţa faţă de un martor preparat în aceleaşi condiţii la lungimea de undă de 400 nm.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În scopul validării metodei de analiză au fost studiaţi următorii parametri: variaţia în timp a absorbanţei complexului, liniaritatea, precizia, acurateţea, limita de detecţie şi limita de cuantificare.

Variaţia în timp a absorbanţei complexului

Studiile au fost realizate la trei nivele de concentraţie 50, 80 şi 110 µg/mL famotidină; rezultatele obţinute arată că stabilizarea absorbanţei are loc în aproximativ

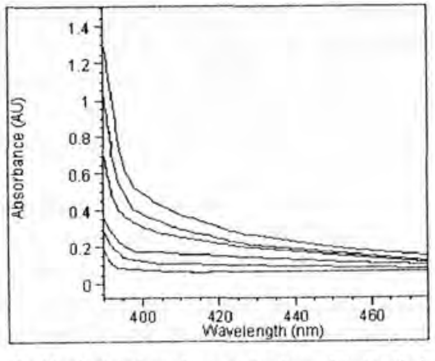
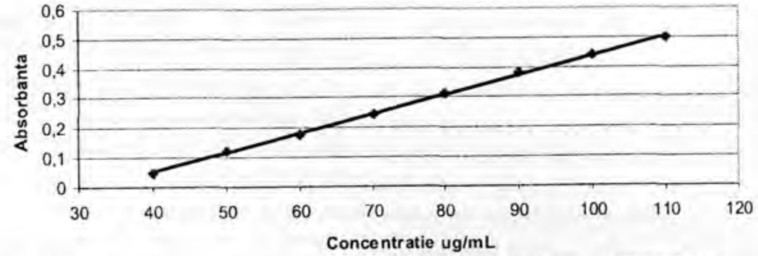


Fig. 2. Variaţia absorbanţei fosfomolibdatului de famotidină funcţie de concentraţia de famotidină (40-110 µg/mL)



Ecuaţia dreptei de regresie	Abs = 0,00646031· Conc - 0,206605714 Ordonata la origine, b = - 0,206605714 Panta, a = 0,00646031
Coeficientul de corelaţie	r = 0,999567858 (r > 0,999) r^2 = 0,999135902
Deviaţia standard	S = 0,005026569

Fig. 3. Curba de etalonare

TABELUL I

Datele folosite la trasarea curbei de etalonare

Nr. crt.	Famotidină µg/mL	Absorbanţă					
		Seria 1	Seria 2	Seria 3	Medie	Valoare predictivă	Valoare reziduală
1	40	0,04791	0,04755	0,04794	0,04780	0,051806667	-0,004006667
2	50	0,12267	0,12228	0,12246	0,12247	0,116409762	0,006060238
3	60	0,17705	0,17683	0,17700	0,17696	0,181012857	-0,004052857
4	70	0,24444	0,24417	0,24456	0,24439	0,245615952	-0,001225952
5	80	0,31100	0,31059	0,31075	0,31078	0,310219048	0,000560952
6	90	0,38209	0,38177	0,38193	0,38193	0,374822143	0,007107857
7	100	0,44062	0,44029	0,44023	0,44038	0,439425238	0,000954762
8	110	0,49899	0,49841	0,49849	0,49863	0,504028333	-0,005398333

30 minute pentru toate concentrațiile.

Liniaritatea metodei

Liniaritatea metodei a fost apreciată pentru intervalul de concentrații cuprins între 40 și 110 µg/mL famotidină. În figura 2 este prezentată variația absorbanței fosfomolibdatului de famotidină funcție de concentrația de famotidină.

Rezultatele obținute și prelucrarea statistică sunt redate în tabelul I iar în figura 3 este prezentată curba de etalonare obținută.

Precizia metodei

S-au efectuat două serii de determinări, în zile diferite, cu reactivi provenind din surse diferite, cu trei concentrații de famotidină, 60, 80 și 100 µg/mL; pentru fiecare din aceste concentrații au fost efectuate câte trei determinări pe serie (tab. II și III).

Reproductibilitatea metodei a fost apreciată prin prelucrarea statistică a rezultatelor obținute în cele două serii de determinări (tab. IV).

Limita de detecție (LD) și limita de cuantificare (LQ) a metodei

LD = S x 3 / a = 0,00646031 x 3 / 0,00646031 = 2,334208 µg/mL

LQ = S x 10 / a = 0,00646031 x 10 / 0,00646031 = 7,780693 µg/mL

unde **S** este deviația standard a dreptei de regresie și **a** este panta.

Acuratețea metodei

Concordanța dintre valoarea reală și valoarea găsită (acuratețea metodei) a fost apreciată prin calcularea erorii relative (Xd) în intervalul de concentrații cuprins între 60 - 100 µg/mL famotidină. În tabelul V sunt redați parametrii statistici calculați.

TABELUL II

Repetabilitatea metodei: Seria nr. 1, date statistice

Parametru statistic	Valoare
Regăsire medie	99,138%
Deviația standard	0,589479
Coeficientul de variație	0,594599%
Intervalul de încredere (P = 95%, t = 2,306, n = 9)	99,138 ± 0,453114

TABELUL III

Repetabilitatea metodei: Seria nr. 2, date statistice

Parametru statistic	Valoare
Regăsire medie	99,147%
Deviația standard	0,591434
Coeficientul de variație	0,596517%
Intervalul de încredere (P = 95%, t = 2,306, n = 9)	99,147 ± 0,454616

TABELUL IV

Reproductibilitatea metodei: date statistice

Parametru statistic	Valoare
Regăsire medie	99,143%
Deviația standard	0,572846
Coeficientul de variație	0,577796%
Intervalul de încredere (P = 95%, t = 2,110, n = 18)	99,143 ± 0,284870

TABELUL V

Acuratețea metodei: date statistice

Parametru statistic	Valoare
Valoare medie $\overline{\mathbf{Xd}}$	0,961522 %
Deviația standard	0,568835
Intervalul de încredere (P = 95%, t = 2,110, n = 18)	0,961522 ± 0,282875

TABELUL VI

Determinarea cantitativă *turbidimetrică* a famotidinei din comprimate sub formă de fosfomolibdat

Nr. det.	Pulbere luată în lucru (mg)	Absorbanța măsurată	c = µg famotidină/mL	mg famotidină /comprimat	Regăsire medie 99,37%
1	102,7	0,31366	80,04	39,84	
2	104,5	0,31964	80,96	39,60	
3	106,1	0,32763	82,18	39,59	
4	107,6	0,33881	83,90	39,86	
5	109,7	0,34850	85,40	39,80	
6	116,3	0,38217	90,58	39,81	

$n = 6$ $\overline{X} = 39,750000$ $S = 0,121983$ $S_{\overline{x}} = 0,049799$

$c_v = 0,306876$ %; $\alpha = 0,95$ $t_\alpha = 2,571$ $A = 39,750000 \pm 0,128013$

Limite FR X: (40 ± 3,00) mg famotidină / comprimat

Determinarea cantitativă turbidimetrică a famotidinei din comprimate (40 mg/comprimat) sub formă de fosfomolibdat

O cantitate de pulbere din comprimate, echivalentă cu 20 mg famotidină, se aduce cantitativ într-un balon cotat de 25 mL, se adaugă 1 mL HCl 10^{-3} mol/L, se completează la semn cu apă distilată și se dispersează folosind baia de ultrasunete. 5 mL din suspensia rezultată se centrifughează pentru 10 minute la 5000 rpm și 1 mL din supernatant se aduce într-un balon cotat de 10 mL și se completează cu apă la semn. 1 mL soluție (Î80 mg famotidină) se prelucrează după modul de lucru descris în tehnica metodei.

Cantitatea de famotidină pe comprimat se calculează după relația:

$$\textbf{mg famotidină/comprimat} = 250 \times c \times \overline{M} / m$$

unde: **c** = cantitatea de famotidină calculată pe curba de calibrare (mg/mL);

$\overline{M}$ = cantitatea medie de pulbere pe comprimat (204,5 mg);

m = cantitatea de probă luată în lucru (mg).

Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul VI.

CONCLUZII

S-a elaborat o nouă metodă de determinare cantitativă a famotidinei, având la bază reacția cu acidul fosfomolibdenic.

Metoda este liniară în domeniul de concentrații cuprins între 40-110 ěg/mL famotidină cu un coeficient de corelație r = 0,999567858; au fost calculate: limita de detecție (LD = 2,334208 µg/mL), limita de cuantificare (LQ = 7,780693 µg/mL), precizia și acuratețea metodei; metoda a fost aplicată la determinarea cantitativă a famotidinei din comprimate.

BIBLIOGRAFIE

1. Gupta MK, Jain CL, Kasliwal J. Spectrofluorimetric determination of aneurine (thiamine) in complex drug matrices with phosphomolybdic acid as a selective fluorogenic reagent. *Indian Drugs* 1992; 29 (8): 372-374.
2. Teng X, Liu W, Li J. Colorimetric assay for cephazolin sodium injection. *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi* 1991; 22 (7): 314-315.
3. Emmanuel J, Quenim US. Simple and rapid spectrocolorimetric method for the analysis of piroxicam in pharmaceutical dosage forms. *East Pharm* 1990; 33 (385): 185-186.

4. Puzanowska-Tarasiewicz H, Wolyniec E, Kojlo A. Flow injection spectrophotometric determination of promazine. *J Pharm Biomed Anal* 1996; 14 (3): 267-271.
5. Mudgal V, Thampi PP. Simple spectrophotometric method for the estimation of thymol and its preparations. *East Pharm* 1989; 32 (378): 127-128.
6. Issopoulos PB. Spectrophotometric determination of certain cephalosporins using molybdophosphoric acid. Determination of cefadroxil, cefapirin, ceforanide and cefuroxime. *Analyst* (London) 1989; 114 (2): 237-239.

NOUTĂŢI

ACTIVITATEA ANTI-OSTEOPOROTICĂ A IZOTAXIREZINOLULUI, DERIVAT LIGNANIC DIN SCOARŢA DE *TAXUS YUNNANENSIS* (STUDIU *IN VIVO*)

Principala cauză a osteoporozei postmenopauză este scăderea semnificativă a producţiei endogene de estrogeni. Tratamentul de substituţie hormonală are însă o utilizare limitată deoarece creşte incidenţa bolilor cardiace, a cancerelor pulmonare şi uterine. Din 1980, când ipriflavona a fost admisă ca medicament în tratamentul osteoporozei, plantele medicinale au început să fie privite ca potenţiale surse de substanţe cu proprietăţi anti-osteoporotice. Spre deosebire de fitoestrogenii cu structură izoflavonică de tipul genisteinei, fitoestrogenii cu structură lignanică au fost puţin studiaţi deşi sunt foarte răspândiţi în regnul vegetal. În acest sens pot fi menţionate studiile privind potenţialul anti-osteoporotic al secoizolaricirezinol-diglucozidei, derivat lignanic din seminţele de in. *Taxus yunnanensis* Cheng et L.K. Fu (*Taxaceae*) creşte în regiunea Yunnan din China. Scoarţa şi frunzele speciei conţin paclitaxel, taxan cu proprietăţi citostatice. Principalul constituent al extractului apos obţinut din scoarţa arborelui este izotaxirezinolul, un derivat lignanic cu structură ariltetralinică pentru care au fost evidenţiate proprietăţi antioxidante, citotoxice şi hepatoprotectoare. Studii *in vivo* pe şoareci ovariectomizaţi au evidenţiat capacitatea izotaxirezinolului de a preveni scăderea densităţii osoase induse de ovariectomie (Yin J, Tezuka Y, Subehan, Shi L, Nobukawa M, Nobukawa T, Kadota S. In vivo anti-osteoporotic activity of isotaxiresinol, a lignan from wood of *Taxus yunnanensis*. *Phytomedicine* 2006; 13: 37-42).

Anca Miron

RISCUL COMPLICAŢIILOR PERIAPICALE ÎN CAZUL DINŢILOR TRATAŢI ENDODONTIC LA PACIENŢII CU BOALĂ PARODONTALĂ

Autorii studiului şi-au propus să investigheze o serie de variabile care ar putea influenţa prevalenţa parodontitelor apicale în cazul a 272 de dinţi obturaţi radicular aparţinând unui număr de 94 de pacienţii parodontopaţi la care principalii parametrii parodontali şi de tratament endodontic au fost evaluaţi clinic şi radiologic. Rezultatele au demonstrat că statusul periapical a fost influenţat în mod semnificativ de calităţile obturaţiei radiculare şi restaurării coronare. S-a observat că parodontitele apicale erau mai frecvente atunci când nivelul coronar al obturaţiei radiculare depăşea nivelul marginii osului alveolar. Aceste leziuni au fost asociate statistic semnificativ cu pierderile mai extinse de os marginal, dar s-au observat mai puţine parodontite la pacienţii la care se efectuase tratament parodontal comparativ cu cei netrataţi. Practicienii ar trebui să-şi canalizeze eforturile spre prevenirea diseminării infecţiei pe calea periodonto-endodontică atât prin controlul infecţiei parodontale cât şi prin obturaţii radiculare şi coronare optime. Reducerea nivelului coronar al obturaţiei radiculare cel puţin până la nivelul osului marginal înconjurător sau inferior acestuia şi sigilarea cavităţii coronare rezultate cu un material de obturaţie etanş, contribue la prevenirea unor astfel de complicaţii (Stassen IG., Hommez GM, De Bruyn H, De Moor RJ. The relation between apical periodontitis and root-filled teeth in patients with periodontal treatment needs. *Int Endod J* 2006; 39 (4): 299-308).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

FARMACIE **ARTICOLE ORIGINALE**

SUSCEPTIBILITY OF *Klebsiella* spp. TO CEFPIROME AND CEFEPIME

Cristina Tuchiluş[1], Antonia Poiată[1], Luminiţa Smaranda Iancu[2],
Ioana Bădicuţ[2], Aurora Ambăruş[3], D. Buiuc[2]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Pharmacy
1. Microbiology Department
School of Medicine
2 Microbiology Department
University Hospital "St. Spiridon" Iaşi
3 Microbiological Laboratory

SUSCEPTIBILITY OF *Klebsiella* spp. TO CEFPIROME AND CEFEPIME (Abstract): Cefpirome and cefepime possess a greater antibacterial spectrum *in vitro* than third-generation cephalosporins because they are active against *Enterobacteriaceae*, which produce beta-lactamases, which may inactivate third-generation cephalosporins. The aim of this study was to quantitatively compare the *in vitro* activity of cefpirome and cefepime against *Klebsiella* spp. isolates. We have studied 342 *Klebsiella* spp. clinical isolates, from some hospitals in Eastern Romania. Minimum inhibitory concentrations (MICs) were determined by the dilution method in Mueller-Hinton agar. The mean MIC of sensitive population by cefpirome and cefepime was 1 mg/l, eight fold lower than breakpoint for susceptibility. The cefpirome and cefepime MICs remained below the proposed breakpoints for sensitivity of 8 mg/l for more 60% of strains. Mean "S" (mean MIC of the fully sensitive strains) is a very good indicator of the drug activity. Cefpirome and cefepime are active fourth-generation cephalosporins against clinical isolates of *Klebsiella* spp. **Key words**: CEFPIROME, CEFEPIME, *Klebsiella* spp.

Cefpirome and cefepime possess a greater antibacterial spectrum *in vitro* than third-generation cephalosporins because they are active against *Enterobacteriaceae*, which produce beta-lactamases, which may inactivate third-generation cephalosporins.

The increase in resistance amongst enterobacteria to antimicrobial agents continues to represent an important clinical problem. The fourth-generation cephalosporins are active against many of the both Gram-positive and Gram-negative bacteria including *Pseudomonas aeruginosa*.

These are zwitterionic compounds and rapidly penetrate the outer membrane of Gram-negative bacteria, have poor affinity for beta-lactamases which are located in the periplasmic space, exhibit a high affinity for the penicillin binding proteins (PBPs) and low selection pressure for resistance (1,2).

Numerous compounds belong to a C-3'quaternary ammonium cephalosporins were described, but only cefpirome and cefepime became available for clinical use at beginning of the 1990's.

The aim of this study was to quantitatively compare the *in vitro* activity of cefpirome and cefepime against *Klebsiella* spp. isolates.

MATERIALS AND METHODS

Bacterial isolates. All 342 *Klebsiella* spp. were clinical isolates collected during 2000-2004 period, from some hospitals in Eastern Romania. The bacteria were identified according to standard procedures.

Quality control reference strains used was *Escherichia coli* ATCC 25922.

Antimicrobial agents. Powders of cefpirome and cefepime, obtained from commercial sources, were tested in concentration range from 0.125 to 128 mg/l.

Antimicrobial susceptibility testing. Minimum inhibitory concentrations (MICs) were determined by the agar dilution method established by the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (3). The inoculum applied was about 10^4 cfu/spot. The MIC was defined as the lowest drug concentration which prevent visible microbial growth, after overnight incubation at 37^{0}C. A strain was defined as being susceptible to both cefpirome and cefepime if the MIC was less than or equal to breakpoint values (≤8 mg/l).

RESULTS

Details of the activities of the two antimicrobial agents tested are given in table I.

The results obtained expressed as cumulative percent frequencies of MICs (mg/l) against *Klebsiella* spp. are presented in table II.

Table III summarized the comparative activity of cefpirome and cefepime against *Klebsiella* spp. strains presented as MIC 50, MIC 90 values and range of antibiotic concentrations. The mean MIC of sensitive strains is a very good indicator of the intrinsec activity of the antimicrobial agent. These values are presented in table IV. In table susceptibility are expressed as strains inhibited at = 0.25-8 or > 8 mg/l.

TABLE I

Distribution of MICs of cefpirome and cefepime against 342 clinical isolates of *Klebsiella* spp.

Concentration (mg/l)	Number (%) of strains inhibited at the indicated concentration of	
	Cefpirome	**Cefepime**
0.125		54 (15.8)
0.25	64 (18.7)	76 (22.2)
0.5	108 (31.5)	70 (20.5)
1	14 (4.09)	26 (7.6)
2	6 (1.75)	14 (4.09)
4	16 (4.67)	18 (5.26)
8	2 (0.58)	14 (4.09)
16	20 (5.84)	22 (6.43)
32	38 (11.1)	14 (4.09)
64	20 (5.84)	22 (6.43)
128	54 (15.8)	12 (3.50)

TABLE II

The activity of cefpirome and cefepime against *Klebsiella* spp. isolates

Antibiotic	Cumulative % of strains inhibited at a concentration (mg/l) of:										
	0.125	**0.25**	**0.5**	**1**	**2**	**4**	**8**	**16**	**32**	**64**	**128**
Cefpirome		18.7	50.2	54.4	56.1	60.8	61.4	67.2	78.3	84.2	100
Cefepime	16.7	38	58.5	66	70	75.4	79.5	85.9	90	96.4	100

TABLE III

Comparative *in vitro* activity of cefpirome and cefepime against 342 *Klebsiella* spp. isolates

Antibiotic	MIC (mg/l)		Range	
	MIC 50	**MIC 90**	**Minim**	**Maxim**
Cefpirome	0.5	32	0.25	128
Cefepime	0.5	64	0.125	128

TABLE IV

Mean MIC-values of sensitive bacterial population (Mean "S")

Antibiotic	% strains inhibited at fixed antibiotic concentration (mg/l)		Mean "S"
	≤ 0.25-8	**>8**	
Cefpirome	61.4	38.6	1
Cefepime	79.5	20.5	1

DISCUSSION

Studies of the *in vitro* antibacterial activity of cefpirome and cefepime confirm their potency against *Klebsiella* spp. clinical isolates. Both cefepime and cefpirome inhibited 50% of strains at MIC values of = 0.5 mg/l (table II). The mean MIC of sensitive population by cefpirome and cefepime is 1 mg/l, eight fold lower than breakpoint for susceptibility (table IV). The MIC 90 of cefpirome for *Klebsiella* spp. isolates was 32 mg/l (range 0.25-128 mg/l), while that of cefepime was 64 mg/l (range 0.125-128 mg/l).

The MIC 50 values for tested cephalosporins against *Klebsiella* spp. isolates are 64 fold respectively 128 fold lower than MIC 90. An MIC 90 that is substantially higher than MIC 50 denotes heterogeneous susceptibility within a species (4).

The cefpirome and cefepime MICs remained below the proposed breakpoints for sensitivity of 8 mg/l for more 60% of strains.

Resistance percent to cefpirome (38.6%) is higher than resistance rate to cefepime (20.5%) (table IV).

Cefpirome and cefepime are resistant to hydrolysis by a variety of extended-spectrum beta-lactamases (5) but are less active against strains which produce TEM-4, SHV-2, SHV-3 and SHV-4 enzymes (6). Cefepime and cefpirome are more active than ceftazidime against inducible *Enterobacteriaceae* (7).

The activity of cefpirome and cefepime was poor against a small percent of strains and this is more likely to occur as a result of the modification of the outer membrane proteins than by beta-lactamase inactivation (8).

CONCLUSIONS

As the study shows cefepime had better activity against *Klebsiella* spp. when compared with cefpirome which is less efficient. Mean "S" (mean MIC of the fully sensitive strains) is a very good indicator of the drug activity. The intrinsec activity of both antimicrobial agent, cefpirome and cefepime was not different. Cefpirome and cefepime are active fourth-generation cephalosporins against clinical isolates of *Klebsiella* spp.

REFERENCES

1. Hancock REW, Bellido F. Antibacterial in vitro activity of fourth-generation cephalosporins. *J Chemother*, 1996 ; 8 : 31-36.
2. Pucci MJ, Boice-Sowek J, Kessler RE. Comparison of cefepime, cefpirome and cefclidine binding affinities for penicillin binding proteins in *Escherichia coli* K-12 and *Pseudomonas aeruginosa* SC 8329. *Antimicrob Agents Chemother* 1991 ; 35 : 2312-2317.
3. *** National Committee for Clinical Laboratory Standards 2000. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*. Approved Standard Document M7-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa.
4. Buirma RJA, Horrevorts AM, Wagenvoort JHT. Incidence of multi-resistant Gram-negative isolates in eight Duch hospitals. *Scan J Infect Dis* 1991 ; suppl 78 : 35-44.
5. Thornsberry C, Brown SD, Yee YC, Bouchillon SK, Marler JK, Rich T. In vitro activity of cefepime and other antimicrobials : survey of European isolates. *J Antimicrob Chemother*, 1993 ; 32 (suppl B) : 31-53.
6. Sanders WE, Sanders CC. Inducible beta-lactamses : clinical and epidemiological implications for use of newer cephalosporins. *Rev Infect Dis*, 1988 ; 10 : 830-838.
7. Pierard D, Emmerechts K, Lauwers S, Belgian Multicentre study group. Comparative in vitro activity of cefpirome aginst isolates from intensive care and haematology/oncology units. *J Antimicrob Chemother* 1998 ; 41 : 443-450.
8. Piddock LJV, Traynor EA. Beta-lactamase expression and outer membrane protein changes in cefpirome-resistant and ceftazidime-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1991 ; 28 : 209-219.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

CONFERINŢELE DE LA ACADEMIE

MESAJE DE LA VICTOR BABEŞ

D. Buiuc
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa"Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Microbiologie

> *" Manole,Manole,*
> *Meştere Manole*
> *Zidul rău mă strânge*
> *Trupuşoru-mi frânge.*
> *Manole tăcea*
> *Şi într-una zidea... "*

VICTOR BABEŞ'S MESSAGES (Abstract): Victor Babeş appears in the greatest history of medicine books, medical dictionaries and encyclopedias in the world. His extraordinary work has many priorities in microbiology, immunology and histopathology. He did not belong to a certain school. He taught himself. But Victor Babeş joined the group of the great European doctors from the most famous European schools. He created well knownprofessors in the field of human and veterinary medicine. Admirers, people who deny his accomplishments, historians and comunist spokesmen have written about him. He wrote about himself when he was forced to protect his dignity and his work. **Key words**: VICTOR BABEŞ, ROMANIAN MEDICAL SCHOOL, PRIORITIES IN MICROBIOLOGY

Victor Babeş apare în mari enciclopedii. Opera sa monumentală are priorităţi în microbiologie, imunologie şi histopatologie. Nu a aparţinut unei anumite şcoli. A fost un autodidact. Dar, a colaborat cu personalităţi din mari şcoli europene. A format profesori de seamă în multe domenii ale medicinei umane şi veterinare. Au scris despre el admiratori şi detractori, istorici şi culturnici. A scris el însuşi când şi-a apărat opera şi demnitatea.

Onorată asistenţă,

Medicina română este creatoare din 1877. Atunci au venit la Bucureşti Victor Babeş, Profesor de Histopatologie şi Bacteriologie de la Budapesta, şi George Assaky, anatomist, embriolog şi fiziolog la Paris, apoi Profesor de Chirurgie la Lille. Ei, aceşti tineri savanţi - nu depăşiseră vârsta de 33 ani - ne-au condus de la rutina clinică la medicina experimentală. Amândoi erau numiţi profesori şi directori ai unor institute de cercetare ştiinţifică. A fost nevoie de o lege specială, pentru că Facultatea de Medicină, în mediocritatea ei, refuza recomandarea lor conform legii uzuale.

Catedra lui Babeş – Patologie experimentală şi Bacteriologie – urma să funcţioneze într-un institut care trebuia construit după proiectul său. În România l-au confruntat o patologie nouă şi moravuri nebănuite. Cu buget inferior celui convenit, şi-a amenajat institutul în vechiul palat al coconilor brâncoveni. Construcţia promisă a mai aşteptat-o 12 ani. Pornea cu secţiile de Anatomie patologică şi Bacteriologie, Chimie biologică şi patologică, Antirabică şi de Patologie veterinară, conduse respectiv de Gheorghe Marinescu, Aurel Babeş, Emil Puşcariu, Constantin Starcovici. Au urmat Staţionarul antirabic şi Secţia de seroterapie. Prevăzuse totul, de la spaţii de învăţământ, documetare, administrative şi locuinţe până la necesarul pentru experimente pe animale. Inaugurarea a făcut-o la 13 noiembrie 1888 cu numeroasă asistenţă. L-au vizitat savanţi străini: Hermann Nothnagel de la Viena, Victor Cornil de la Paris, Ernst von Leyden de la Berlin. Profesorul Nothnagel îi scria după vizita în institut: " *Îl consider...ceva pentru care pot să vă invidieze multe alte universităţi mai vechi. Îndeosebi consider laboratorul de Bacteriologie... absolut necesar, în conformitate cu evoluţia actuală a ştiinţei noastre.*" Leyden remarca: "*aici sunt îndeplinite toate exigenţele ştiinţei mondiale.*" Erau doi mari clinicieni din şcoli germane orientate spre medicina experimentală.

Exegeza operei lui Babeş este laborioasă. A publicat 1300 de lucrări, zeci de mii de pagini, în cinci limbi. A abordat teme cu largă interfaţă. Unele priorităţi le înţelegi abia azi. Numeroasele sale studii originale sunt în multe reviste europene. A scris tratate, manuale, monografii, rapoarte, conferinţe, polemici, eseuri. Are multe invenţii cu paternitate recunoscută sau ignorată. A început ca anatomist, anatomo- şi histopatolog, dar mai ales a fost microbiolog şi imunolog. Împrejurările l-au făcut o autoritate şi în alte domenii: epidemiologie, igienă, medicină legală, organizare sanitară ori şcolară, pedagogie.

În **Microbiologie** şi **Imunologie** a deschis cele mai multe căi. Câteva exemple spun tot.

Cu anatomopatologul Victor Cornil a publicat, la Paris în 1885, primul tratat de bacteriologie din lume: ***Les bactéries et leur role dans l'anatomie et l'histologie pathologique des maladies infectieuses.*** În numai cinci ani s-au epuizat trei ediţii. Fundamentaseră învăţământul de Bacteriologie. La propunerea lui Pasteur, cartea a primit Premiul Monthyon al Academiei de Ştiinţe din Paris. Referitor la colaborarea cu Babeş, Cornil îi scria colegului său de facultate, medicul bucureştean Nicolae Kalinderu: "*nu Babeş a învăţat ceva de la mine, ci eu am câştigat mult de la dînsul. E foarte priceput şi erudit.*"

În acelaşi an studiul concurenţei vitale a bacteriilor l-a condus la conceptul de bacterioterapie. Pasteur descoperise deja concurenţa bacteriană dar, spre deosebire de Babeş, o explica doar prin epuizarea unor nutrienţi, ipoteză care nu ducea la bacterioterapie. Sir Howard Walter Florey, colaureat al Premiului Nobel pentru descoperirea penicilinei, preciza în 1940: "*Primii autori care au cercetat interacţiunea dintre microorganisme (principiul antibioticelor) au fost Pasteur şi Babeş.*"

A semnalat, primul, din 1886, difteria cu invazie sistemică a bacilului în organe. Descoperirea, publicată în Germania şi Franţa, explica mai bine patogenia bolii şi l-a condus apoi la o terapie antidifterică mai eficace. Următoarea sută de ani literatura consemna că bacilii difterici nu sunt invazivi şi boala o determină numai toxina difuzată în organism. Iată că din 1992 sunt comunicate, fără citarea lui Babeş, bacteriemii, endocardite, osteomielite determinate de bacili difterici.

În 1895 a preparat serul antidifteric prin vaccinarea cailor "*cu toxine latente contrabalanţate prin antitoxine sanguine.*" Metoda era mai imunogenă şi cu mortalitate mai mică a animalelor decât vaccinarea cu toxina diluată. A fost imediat adoptată de toate laboratoarele interesate. Anatoxinele, ca vaccinuri, au fost descoperite mult mai târziu.

Începând din 1888, a comunicat şi publicat la Paris descoperirea agenţilor etiologici ai hemoglobinuriei boilor şi cârceagului oilor, boli care provocau mari pierderi economice. *In memoriam*, Raphael Blanchard a format, între protozoare, genul *Babesia*, azi afiliat familiei *Babesiidae*. Mari tratate actuale atribuie descoperirea babesiilor lui Theobald Smith în 1893, cinci ani după descoperirea lui Babeş. Nici etimonul taxonului nu le-a spus nimic. E greu să ai etica şi documentarea unui Florey (chimist), chiar în epoca internetului.

În 1886 Pasteur a refuzat, iniţial, să-i dea tulpina sa de virus rabic fix pentru vaccinări la Budapesta. Cercetări proprii l-au dus, după numai un an, la un vaccin antirabic mai stabil şi mai imunogen decât cel pasteurian. Noul vaccin a fost folosit şi la Institutul Pasteur.

În România îl confrunta frecvenţa şi incubaţia scurtă a rabiei după muşcături de lupi, cauză de eşec a unor vaccinări. A descoperit că serul sanguin al câinilor hipervaccinaţi antirabic, injectat la câini normali, prelungea incubaţia rabiei experimentale sau chiar o prevenea. Descoperise principiul seroterapiei, publicat în iulie 1889 în *Annales de l'Institut Pasteur*. Emil von Behring publica, în *Deutsche Medizinische Wochenschrift* , abia după un an şi jumătate, obţinerea antitoxinei difterice. În martie 1891 Babeş, asociind vaccinării injectarea serului de la voluntari hipervaccinaţi antirabic, a salvat 24 din 27 muşcaţi de lup turbat la Sadagura şi ajunşi cu întârziere la Bucureşti. Behring a făcut prima seroterapie antidifterică în noaptea Crăciunului 1891. Dar istoria rămîne neschimbată în a-l consemna pe Behring descoperitor al seroterapiei.

Impresionantul *Traité de la Rage*, publicat de Babeş în 1912, a primit, la propunerea lui Emille Roux şi Charles Chauveau, Premiul Bréant al Academiei de Ştiinţe din Paris.

Cercetările sale asupra tuberculozei, leprei şi holerei sunt studii de referinţă mondială.

A fost între marii **epidemiologi** ai lumii. Stăpânise cu succes 4 epidemii de holeră : Paris 1884, Budapesta 1886, Europa Centrală 1892, frontul Româno-Bulgar 1913. Prin carantina impusă *manu militari*, în 1892 a ferit România de holera care bântuia ţările din jur. În disputa cu Max Pettenkofer asupra patogeniei şi transmiterii holerei, Babeş a avut dreptate.

Din 1915 a pregătit măsuri antiepidemice de campanie.

Igiena l-a preocupat din anii luptei antiholerice. Cu Aurel Babeş eficientiza potabilizarea apei prin precipitarea cu „piatra acră" a substanţelor organice prealabil filtrării - o prioritate. A ales cele mai bune surse de apă pentru capitală şi Sinaia. Cu inginerul Elie Radu au proiectat noul sistem de alimentare cu apă a Bucureştiului. A fost un cunoscut pelagrolog. Era interesat şi de igiena muncii intelectuale.

Ca **Anatomo-** şi **Histopatolog**, Babeş a privit leziunile în contextul morfofuncţional al organismului şi sub influenţa ambientală. Prin magistralele şedinţe anatomo-clinice, a legat anatomia patologică de clinică. Constantin Bacaloglu, şeful său de lucrări, a adus şi la Iaşi această metodă fecundă de învăţământ medical. A studiat fagocitoza, celulele gigante, leziunile renale şi ale sistemului nervos. Dar mai ales l-au interesat tumorile, oncogeneza, leziunile glandelor suprarenale, testiculelor sau timusului. A identificat variaţii ale lipoizilor corticosuprarenali corelate cu boala Addison şi tuberculoza, cu funcţia timusului în infecţiile grave în condiţii experimentale, ca administrarea de adrenalină. Deschidea *avant la lettre* orizont spre ceea ce nu fusese încă numită endocrinologie.

A studiat **Anatomia** şi **Histologia** normale, mai numeroase fiind lucrările privind terminaţiile nervoase.

Maestru în arta necropsiei, a fost solicitat pentru importante **expertize Medico-Legale** în Ungaria, la Paris ori Bucureşti. Ne-a lăsat lucrări privind bolile infecţioase, bacteriologia şi histologia patologică în medicina legală, relatări sau polemici asupra unor acte medico - legale pe care le-a emis până în 1900.

L-a preocupat mult **organizarea sanitară**. Raportul său *Statul în faţa noilor cercetări bacteriologice* la al XI-lea Congres Internaţional de Medicină de la Roma a trezit în 1894 larg interes. Imediat a fost publicat în mai multe ţări. A conceput organizarea teritorială a serviciilor sanitare adaptată condiţiilor şi nevoilor României. Argumenta că, în România, un Minister al Sănătăţii trebuie să devină unicul for tehnico-decizional prin preluarea atribuţiilor Serviciului Sanitar din Ministerul de Interne.

Competenţa de pedagog şi-a format-o, ca elev şi dascăl, în mari şcoli europene. Prelegerile îi sunt inconfundabile. Delimita ceea ce era demonstrat de ceea ce urma a fi. Argumenta prin bogata experienţă proprie şi erudiţie. A identificat tarele învăţământului nostru. Sfătuia dascălii să-şi schimbe mesajul de la *spune cum spun eu* la *fă cum fac eu* .

Facultatea de Medicină a găsit-o cu „... *o tradiţiune nenorocită, adică procedeul de a trata facultatea ca pe o şcoală secundară, materia fiind predată îngust şi doctrinar şi elevii fiind lipsiţi de libertatea academică în ce priveşte alegerea studiilor şi profesorilor.*" A întânit profesori care îşi adresau injurii şi nu respectau demnitatea studenţilor.

Mihail Kogălniceanu l-a consultat în 1887 privitor la menţinerea Facultăţii de Medicină din Iaşi. Răspunsul a fost negativ - era ineficientă. Dar a menajat orgoliile locale recomandând experienţa universităţilor mici din Germania. Acolo 8-10 profesori competenţi constituiau centre cunoscute pentru anumite preocupări ştiinţifice de care studenţii puteau profita printr-un sistem de mobilitate academică. "*Ein Mann ein Wort*" Şi-a trimis la Iaşi apropiaţi colaboratori, care au devenit mari profesori ai facultăţii noastre : George Bogdan - Medicină Legală, Emil Puşcariu - Histologie, Mihai Manicatide - Clinică Infantilă, Constantin Bacaloglu - Clinică Medicală. Alexandru Tălăşescu preparator al său, care îi apare colaborator în câteva publicaţii, şi-a susţinut doctoratul la Iaşi în anul 1893 când facultatea noastră avea doar opt absolvenţi.

Concepţiile sale privind organizarea învăţământului primar, secundar şi superior, mai ales medical, sunt şi mai actuale azi. Citez din articolul *Câteva observaţiuni asupra facultăţilor noastre de medicină* : *„cu schimbările guvernelor, creîndu-se tot mereu catedre noi pentru favoriţi, elevii vor avea 8-10 ore pe zi cursuri obligatorii şi mă întreb pentru ce sărmanii elevi trebuie să fie pedepsiţi pentru păcatele guvernelor ca să asculte cursuri inutile, în detrimentul instrucţiunii şi sănătăţii lor. Astăzi... sărmanii studenţi în medicină sunt surmenaţi revoltător prin programa enormă şi prin cantitatea mare de examene...această surmenare...subminează spiritul şi corpul elevilor."*

„Aici este locul de a vorbi de crearea catedrelor noi. Nimic nu este mai uşor decât de a găsi un titlu pompos pentru o catedră nouă...Nimic nu este însă mai dezastruos pentru o universitate decât crearea necontenită şi grăbită de catedre noi pentru rudele sau partizanii celor puternici sau pentru persoane influente, însă fără pregătire ştiinţifică."

„Această sporire monstruoasă de catedre la facultăţile noastre, cari ... au mai mulţi profesori decât multe din cele mai mari facultăţi din străinătate, compromite...cel mai grav valoarea profesorilor, produce confuzii printre studenţi, încarcă peste măsură bugetul statului."

Un distins economist, profesor al Universităţii "Al.I. Cuza" din oraşul nostru, analizează, într-o carte recentă, eficienţa actuală a universităţilor româneşti şi le ierarhizează valoric. Recomandările pentru însănătoşirea sistemului confirmă avertismentele lui Babeş de acum 120 de ani. Încă mai este loc pentru asemenea cărţi.

Considera educaţia fizică în şcoli garantă a instrucţiunii. În *Educaţiunea fizică şi reducerea învăţământului în Anglia şi în Statele Unite,* conferinţă din 1907, relata: „*...multe ore... sunt destinate educaţiei corporale... Niciodată nu va putea intra acolo dezastruosul sistem european de distrugere a sănătăţii şi de supraoboseală nemaipomenită a creierului cu lucruri inutile, care conduc în mod fatal la degenerare şi cred că nicăieri în lumea civilizată nu este mai exagerat ca la noi, în România."*

„Poate personajul cel mai important în fiecare şcoală este Directorul instrucţiunii fizice... care conduce tot ce priveşte educaţiunea fizică a şcolarilor...ţinând cont de cele mai moderne rezultate ştiinţifice, fiziologice şi igienice."

De la venirea în România l-a preocupat influenţa negativă a ingerinţelor politice neavenite şi nocive pentru activitatea sanitară, şcolară sau cercetarea ştiinţifică. Le-a făcut cunoscute opiniei publice prin variate mesaje apărute în :

- Periodice şi ziare (Medicii politici şi politica sanitară, *Bul.med.*, 10:1-2, 12:2; *Prefaţă la almanahul Higea*, 1904 etc.);
- Volume comemorative (*Lupta între politicianism şi ştiinţă*, *Semicentenarul Societăţii studenţilor români din Viena*, „România Jună", Viena, 1921);
- Comunicările Academiei Române şi prestigioase conferinţe. Confesiunea din conferinţa *Credinţă şi Religie* (Ateneul Român, 4 iunie 1924) face inutil orice alt comentariu: „*Unica mea speranţă este că cei doi oameni (luminaţi) ai ţării, unul ca reprezentant al credinţei, celălalt al ştiinţei, Mitropolitul şi Ministrul Instrucţiunii, vor şti cel dintâi, să apere cu mâna de fier credinţa strămoşească care pune în primul rând al datoriilor creştinului alinarea suferinţelor, prevenirea lor şi combaterea boalelor şi nefericirilor omeneşti, cel de al doilea să spargă politicianismul distructiv al ţării sau cel puţin să obţină, prin rezultatele strălucite obţinute în învăţământul primar şi pentru găsirea şi aprecierea adevăraţilor oameni de ştiinţă, ca (el) să fie scos din politica de partid, cum s-a înfăptuit aceasta de atâtea ori în ţările cele mai civilizate, spre fericirea naţiunilor, ca să poată continua opera sa măreaţă neatins de schimbările politice cari ar întrerupe şi corupe această operă mântuitoare şi regeneratoare a neamului."*

Mulţi studenţi şi tineri medici veneau să lucreze în Institutul său (teze de doctorat, colaboratori la cercetări) aşa a ceat cea mai importantă şcoală medicală a României. Trei din cei cinci savanţi români recunoscuţi în lume îi aparţin: Babeş, Levaditi, Marinescu. Sărbătorirea celor 60 ani de viaţă ai savantului, în 1914, Societatea Studenţilor în Medicină a organizat-o. Cuvântul Preşedintelui Victor Papilian, viitorul anatomist şi om de cultură clujean, a fost mişcător: *„Acolo, la curs şi la Societate, am petrecut noi cele mai frumoase timpuri ale învăţăturii noastre, acolo ne-aţi transportat adesea în lumea ideală şi pură a ştiinţei şi ne-aţi procurat nouă, cele mai frumoase momente de satisfacţie ştiinţifică."*

Onorată asistenţă,

Anglia şi-a înnobilat oamenii de seamă. Ţarul Alexandru al III-a l-a înnobilat pe medicul său Ernst von Leyden. Şi Babeş a dus faima României, şi el l-a salvat de la moartea prin difterie pe prinţul Carol. Penibil, a trebuit să ne-o spună el însuşi, ne-au spus-o străini. Iată un mesaj al Institutului Pasteur: „Aşa *cum Franţa se mândreşte cu fiul său Pastuer tot astfel România trebuie să fie mândră că l-a avut pe Victor Babeş."*

Abia venit în România, l-au confruntat nelinişti. O cunoştinţă, institutoare la Bucureşti, ajunsese victima unei intrigi murdare încât „*...Ministrul Sturdza, înaintea totului corp profesoral în termenele cele mai scandaloase l-a destituit, lăsându-i deca după 24 ore nu va fi părăsit asilul se va da afară prin giandarmi...Deca o damă din familia bună, care de mai mulţi ani s-au jertfit şi cărei purtare este asupra or ce dubiu este aici tractat de această manieră, nici eu nu me aflu aici sigur."* (scrisoare către Vincenţiu Babeş, 2 nov. 1887). După 26 de ani, calomniat josnic, a spus: *„Dacă venirea mea a schimbat ceva ..., este că ştiinţa medicală... a devenit cunoscută...mai cu seamă graţie descoperirilor noastre făcute pe terenul bacteriologiei, anatomiei patologice şi medicinei experimentale, ştiinţa română a putut intra în concurenţă cu ştiinţa apuseană şi în această ştiinţă internaţională, România a putut să-şi lupte un loc de onoare."*

Savantul ieşean Nicolae Leon scria în ale sale amintiri: „*...Am avut discuţii cu prieteni şi ne-am întrebat: cum se face că Babeş, ale cărui lucrări sunt mondiale, în laboratorul căruia s-au format profesori distinşi...să nu poată el ajunge nici măcar director al Serviciului Sanitar!*

Părerea mea a fost că...descoperirile lui au atras ura tuturor ***sterililor*** *invidioşi...Toţi aceşti sterili i-au creat atmosfera antipatică...punându-l rău în ochii politicianilor noştri...Oamenii adevăraţi de ştiinţă nu au făcut niciodată politică..."*Nu l-a putut atrage nici un partid. Din contra, a condamnat ingerinţa politicianistă în medicină, învăţământ ori ştiinţă.

Grigore Romniceanu, plastrograf propulsat politic, profesor şi Decan al Facultăţii de Medicină din Bucureşti, era unul dintre acei sterili. El a trecut de la calomnie la agresiune fizică. Bătaia cu Babeş au evitat-o profesorii din Consiliu.

Într-o busculadă dintre opoziţia conservatoare şi liberalii la putere a fost împuşcat un portar al Parlamentului. Glontele era destinat lui Nicolae Fleva, orator cu discurs violent, fost liberal, atunci în opoziţie contra lui Brătianu, şi, mai târziu, iar liberal. La necropsie George Assaky a făcut opinie separată de comisie. Contraexpertiza lui Babeş i-a dat dreptate: glontele fusese tras de la distanţă. Speranţa liberalilor de a-l acuza pe conservatorul Nicolae Filipescu, din apropierea victimei, era spulberată. Sub pana lui Caragiale, asemenea evenimente au devenit râsu'-plânsu' *Scrisorii pierdute.*

Din „motive bugetare", Institutul de chirurgie experimentală şi catedra Profesorului Assaky au fost desfiinţate. Cel devenit indezirabil în România a fost, pentru a doua oară binevenit în Franţa, care i-a oferit postul de profesor la Universitatea din Tours. Pe Babeş şicanele l-au urmărit toată viaţa.

Spiru Haret, Ministrul Instrucţiunii, şi la comanda liberarilor, i-a redus bugetul la mai puţin de un sfert, i-a desfiinţat staţionarul antirabic, i-a suprimat fondurile pentru publicarea Analelor Institutului. Cinic, i-a propus să renunţe la predarea bacteriologiei şi la partea aferentă acesteia din Institut. I-a adus cu rea credinţă şi acuzaţii.

Politicienii montau o falangă de tineri reveniţi după studii la Paris. Vârf de lance al acestor tineri a fost Ioan C. Atanasiu, profesor de Fiziologie la Facultatea de Ştiinţe din Bucureşti şi senator de Tulcea. În 1913 făcea în Senat o interpelare malefică privind serul antidifteric preparat de Babeş. Atunci a spus Babeş: „*...nişte tineri veniţi din străinătate au căutat să formeze un curent de ştiinţă străină şi au căutat prin diferite mijloace să compromită tânăra ştiinţă română, a cărei fortăreaţă cea mai tare a fost Institutul de Bacteriologie"* În apărare, Marele Babeş a apelat la raportul Curţii de Conturi, care infirma acuzaţia însuşirii de fonduri, a demascat documentele contrafăcute la Serviciul Sanitar, a prezentat dovezi că spre expertiză la Copenhaga fuseseră trimise în secret probe alterate, lipsite de contraprobe, să demonstreze malversarea datelor statistice şi să facă publice aprecierile marilor institute europene asupra serului antidifteric pe care îl prepara. Emille Roux, Directorul Institutului Pasteur din Paris îi scria: *„Îmi pare că este cu totul* *de prisos să mai adaug că un bacteriolog atât de competinte ca d-voastră, este anume indicat ca să prepare seruri terapeutice ... Toţi cei ce sunt în curent cu dezvoltarea seroterapiei, cunosc partea ce a'ţi luat d-voastră în această dezvoltare şi vă sunt recunoscători pentru aceasta.* " Paul Ehrlich Directorul Institutului de Control al serului din Germania, sublinia: „...*Serul antidifteric trimis de d-voastră...posedă calităţi absolut satisfăcătoare...Procedaţi într-un mod extraordinar de economic. Preţul în comerţ a acestor 30.000 doze de ser întrece de mai multe ori subvenţia ce vi s'a dat.* "

Nu dau nume. Babeş în mărinimia sa spunea: „*Nu acuz pe nimeni.* " Se apăra.

Cu Institutul pregătit pentru evacuarea în Moldova savantul a primit în 1916 ordin de la trei autorităţi guvernamentale să rămână la Bucureşti.

Putea fi împuşcat de ocupanţi ca trădător: fost cetăţean austro-ungar, din mamă austriacă, cu soţie maghiară, iniţiase în 1909 boicotul medicilor români la un Congres Internaţional de la Budapesta. De două ori a fost arestat. Dar era nevoie de experienţa şi de Institutul său pentru protecţia antiepidemică a armatelor de ocupaţie. Cine s-a gândit la armata română decimată de tifos în 1917? Răspunsul l-a luat în mormânt Ioan C. Brătianu.

Şi românii l-ar fi condamnat. La Bucureşti, bătrînul Slavici a făcut puşcărie în 1919 pentru că nu fusese patriot român, după ce în 1888, la Vacz în Ungaria, făcuse puşcărie pentru că era patriot român. Rectorul universităţii bucureştene, Ioan Atanasiu, întors din refugiu în 1919, l-a acuzat pe Babeş de trădare.

Din 1919 până la moartea în 16 octombrie 1926 a fost hărţuit cu pensionarea.

Celui mai eminent elev al său, Constantin Levaditi aflat la Paris, i-a fost refuzată o catedră la Bucureşti, şi în 1907 şi în 1912, iar în 1920 i-a fost reziliat contractul cu universitatea din Cluj. Franţa l-a făcut profesor la Institutul Pasteur şi a fost profesor invitat la mari universităţi din Suedia, Anglia, SUA

Când funcţiile crează competenţe şi nu competenţele funcţii, ce mesaje primim de la Victor Babeş?

Primul mesaj, ***al Meşterului Manole***. Zideşte-ţi sufletul şi ce faci va dura, frumos cum îţi este şi sufletul.

Al doilea mesaj, ***al timpului pierdut***. Am răsfoit vechituri de peste o 100 de ani. Trăiri de la „ parcă a fost ieri" până la „ *déjà vu*". Un cotidian central, Adevărul, serial din 1900 – „ *Facultatea de Medicină din Iaşi*", subtitluri: „ *Corespondenţă conţinând cele mai extraordinare şi comice destăinuri asupra unei Instituţii pretinse serioase*", „*Văcuţa lui Peride (Institutul de Anatomie)*". Destăinutorul cunoştea foarte bine viaţa facultăţii. După 10 ani, în cotidianul ieşean Opinia: un reportaj „*O şedinţă zgomotoasă la Facultatea de Medicină – suplinirea catedrei de Bacteriologie*"..., un drept la replică „*Scrisoarea D-lui profesor dr. E. Puşcariu*" ... Perioada interbelică: ziare şi reviste monotone. În ziare scurte note informative – o întâlnire a notabilităţilor pentru propăşirea Iaşului, cu participarea şi a Profesorului Alexandru Slătineanu, ş.a. Reviste, Viaţa Românească şi Însemnări Ieşene – Alexandru Slătineanu cu Cronica medicală, Cronica învăţământului, evocarea personalităţii lui Pasteur ori Pavlov, sănătatea ţăranului român, ficţiunea autonomiei universitare; Francisc Reiner cu Cronică ştiinţifică, Eugen Mironescu cu ai săi eroi de la apa Tazlăului etc. etc. Următorii 45 de ani nimic de reţinut. După 1990 efervescenţă şi frământări (noul se naşte cu trudă). În grabă am uitat să aduc ziare ieşene recente, seamănă mult cu cele de la 1900. **Deci nu s-a schimbat nimic**. Oare de ce?

Al treilea mesaj, ***al umbrei***. Babeş a fost numit Profesor Extraordinar la Budapesta în 1885. Parcursese în 14 ani toate gradele ierarhiei didactice până la docent. Făcuse

cercetări ştiinţifice în institute ale unor mari universităţi - München, Heidelberg, Paris, Berlin ş.a.- prezentase comunicări şi ţinuse prelegeri apreciate în prestigioase academii pariziene, publicase studii în cunoscute reviste europene, era coautor sau colaborator la mari tratate franceze şi germane. După 2 ani primea vizita Ministrului Dimitrie Sturdza care îl invita profesor la Bucureşti. Contracandidat nu a avut. Ne-au rămas de atunci o lege, un decret de numire semnate de Regele Carol I şi peste 100 de publicaţii la Budapesta, Viena, Paris, Berlin. Susţinuse, cum spunea Nicolae Leon, un *concurs internaţional*.

Toată această experienţă i-a dat lui Babeş competenţa şi ascendentul moral să ne lase recomandări pentru procedura de numire a personalului didactic.

Febra noastră creatoare de noi universităţi cu cât mai multe catedre unde ne-a dus? În prezent impusele caracterizări etico-profesionale (neapărat votate ierarhic), fişele care contabilizează, prin calcule sofisticate, mii de puncte pentru zeci de abilităţi mai îndreaptă ceva? *Ab initio*, dacă l-am nesocotit pe Babeş, măcar lui Mihai Eminescu să-i fi fost recunoscători pentru „*Discuţiunea actuală asupra reformelor.*"

Al patrulea mesaj, ***al ecoului către umbră***. N-au mai revenit cu ştiinţa, cu idealurile, cu morala lor un Babeş, un Assaky, un Paulescu. N-a mai putut-o face un Levaditi. Degeaba o făceau un Gheorghe Constantinescu, un George Emil Palade. Au creat pentru alţii. Ne pleacă cei în care am investit din sărăcia noastră. „*Celui care are i se va da, iar de la cel ce nu are şi pare că are i se va lua.*" De ce **s-a schimbat totuşi acest ceva**?

Al cincilea mesaj, ***al ecourilor repetate către ecou***. Nu lăsăm în urmă ziduri şi bănci fără viaţă în care ne-au adunat interese oarecare. Se ridică şcoli noi, care vor dura prin oameni uniţi de aspiraţii nobile, şcoli în care nu încape politica şi politicianismul.

Victor Babeş şi-a ştiut ursita de când păşea în viaţă. Scria atunci versuri în limba germană:

Ich suhcte Vertrauen und selbstlose Freundschaft
Ich suchte ein Wesen den meinen verwandt,
Doch niemand verstand nich und jeder beneit mich
Und nur nich hasste, der hat nich erkannt. *

---

* *Căutam încredere şi o prietenie plină de dăruire de sine,*
Căutam un suflet înrudit cu al meu,
Dar nimeni nu mă înţelegea şi fiecare mă pizmuia
Şi numai cel ce m-a urât, m-a înţeles.

VIAŢA S.M.N.

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE 2005

LUNA IANUARIE

1. SECŢIA RADIOLOGIE (12 ianuarie)

a) Radiologia intervenţională în icterul obstructiv. Dr. V. Fotea

b) Tumora retroperitoneală. Dificultăţi de diagnostic. Dr. S. Bostan

2. SECŢIA PEDIATRIE (13 ianuarie)

a) Probleme de diagnostic într-o formaţiune tumorală abdominală. Prezentarea de caz. Clinica a IV-a Pediatrie

b) Colita ulcerativă. Prezentare de caz. Clinica a V-a Pediatrie

3. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE(18 ianuarie)

a) Opţiuni terapeutice în tratamentul modern al insuficienţei cardiace - Bisoprol. Prof. Dr. G. Ungureanu

b) Echilibrul energetic. Dr. Laura Mihalache

c) Pilula întâlnirii. Filosofia orientală în poezia eminesciană. Conf. Dr. Ecaterina Hanganu-Turtureanu

4. SECŢIA FARMACOLOGIE, TERAPEUTICĂ ŞI TOXICOLOGIE CLINICĂ (20 ianuarie)

a) Mecanismul de acţiune al antiinflamatoarelor nesteroidale şi importanţa sa pentru terapeutică în memoria lui John Vane. Prof. Dr. M. Nechifor

b) Tehnici şi metode utilizate în evaluarea modificărilor concentraţiilor plasmatice, salivare şi tisulare ale unor *cationi* bivalenţi (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Luca

5. SECŢIA ANESTEZIE, TERAPIE INTENSIVĂ (20 ianuarie)

a) Resuscitarea volemică. Dr. L. Antohi

b) Prezentare Voluven®. Firma Fresenius

6. SECŢIA PEDIATRIE (20 ianuarie)

a) Sindromul de compresie medulară. Clinica a IV-a Pediatrie

b) Artrita de şold - dificultăţi de diagnostic şi tratament. Clinica de Chirurgie şi Ortopedie Pediatrică

7. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (20 ianuarie)

a) Magnetocardiografia, o nouă metodă de explorare a maladiilor cardiace. Conf. Dr. C. Iordache, Dr. A. Iordache

b) Sindroamele psiho-vizuale. Prof. Dr. L. Pendefunda

c) Caz atipic de distrofie miotonică Steinert. Dr. Liliana Cucoş

8. SECŢIA NEUROCHIRURGIE (21 ianuarie)

a) Noţiuni de anatomie chirurgicală a coloanei vertebral cervicale. Dr. L. Eva

b) Leziuni chirurgicale ale etajului anterior al bazei craniului. Dr. N. Dobrin

9. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (27 ianuarie)

a) Natalitatea şi comportamentul demografic al femeilor în relaţie cu diverşi factori socio-profesionali (teză de doctorat). Dr. S. Stafie

b) Aspecte actuale legate de alimentaţia ecologică. Dr. F.D. Petrariu

c) Riscul biologic la locul de muncă. Dr. Corina Papaghiuc

d) Riscul profesional la muncitorii care lucrează cu curent electric. Dr. E. Carja

10. SECŢIA FARMACIE (27 ianuarie)

a) Sinteza şi proprietăţile inhibitorilor pompei cu protoni, cu nucleu benzimidazalic (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Claudia Vănescu

b) Metode de analiză a unor derivaţi hidrosolubili ai rutozidului (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Ana Maria Danilă

c) Metode de extracţie şi separare a uleiurilor din plante (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Ivaşcu

11. SECŢIA CHIRURGIE (27 ianuarie)

a) Hemangiopericitom gigant diafragmatic. Dr. A. Aldea, Dr. M. Bosînceanu, Dr. G. Scarlat, Dr. C. Pricopi

b) Diverticuloză sigmoidiană rezolvată laparoscopic. Dr. C. Bradea, Dr. Cr. Lupaşcu, Dr. Raluca Anton, Dr. Felicia Crumpei

c) Tumora desmoidă de coapsă. Caz clinic. Dr. R. Dănilă, Dr. Lidia Andriescu, Dr. C. Rădulescu, Dr. V. Scripcariu, Dr. Cristina Dăscălescu, Prof. Dr. Cr. Dragomir

12. SECŢIA GASTROENTEROLOGIE (ianuarie)

a) Zilele Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi. Curs intensiv de gastroenterologie

13. SECŢIA PNEUMOLOGIE (28 ianuarie)

a) Tuberculoza în judeţul Iaşi din 2004. Dr. Adriana Sorete Arbore

b) Puncţia biopsică pleurală. Metodă de diagnostic histopatologic. Dr. Irina Chiseliţă, Dr. Doina Murărescu

c) Randamentul determinării Baar din trituratul pleural în pleureziile tuberculoase. Dr. A. Aramă, Dr. Irina Chiseliţă, Dr. Daniela Diculencu, Prof. Dr. Tr. Mihăescu.

d) Istoria medicinii. Vieţi paralele: Victor Babeş - Constantin Levaditi. Dr. I. Rotundu

14. SECŢIA PSIHIATRIE (ianuarie)

a) Eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu inhibitori de colinesterază în demenţe. Prof. Dr. V. Chiriţă, Dr. C. Ştefănescu

b) Tratamentul cu neuroleptice de generaţia a II-a în tulburarea afectivă bipolară. Prof. Dr. Roxana Chiriţă, Prof. Dr. V. Chiriţă

c) Intervenţii adjuvante în terapia tulburărilor psihice. Prof. Dr. V.Chiriţă, Dr. M. Tetraru

d) Controverse actuale în clasificarea tulburărilor afective bipolare. Prof. Dr. V. Chiriţă, Dr. Alexandra Boloş

e) Intervenţia psihosocială în schizofrenii. Prof. Dr. V. Chiriţă, Dr. R.P. Dobrin

15. SECŢIA AUDIOLOGIE ŞI OTONEUROLOGIE (20 ianuarie)

a) Diagnosticul diferenţial al hipoacuziei cu timpan închis (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. D. Ţurcanu

LUNA FEBRUARIE

1. SECŢIA FARMACIE (9 februarie)

a) Genul Artemisia – caractere morfo-anatomice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Bianca Ivănescu

b) Metode de determinare a toxicităţii (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Claudia Butnaru

2. SECŢIA RADIOLOGIE (9 februarie)

a) Evaluarea radiologică a nodului solitar. Dr. A. Iordache, Dr. Cristina Moldovanu

b) Evaluarea imagistică a stomacului operat. Dr. Corina Ursulescu

3. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (17 februarie)

a) Fenomene endoteliodependente în arteriole de rezistenţă (teză de doctorat). Dr. Lăcrămioara Şerban

b) *Particularităţi* ale dinamicii calciului citosolic şi fenomenul contractil în muşchiul neted (teză de doctorat). Dr. Ş. Dragomir

4. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (17 februarie)

a) Tratamentul cu Bilobil în ischemia cronică cerebrală. Dr. Diana Hodorog, Prof. Dr. Felicia Ştefanache

b) Hernia cerebrală. Dr. Ş.M. Iencean

c) Nevralgia de trigemen – tratamentul modern. Dr. Carmen Nicoleta Filip

5. SECŢIA PNEUMOLOGIE (25 februarie)

a) Diagnosticul pozitiv al sindromului de apnee în somn de tip obstructiv (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Corina Mucenica

b) Diagnosticul diferenţial al sindromului de apnee în somn (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Verona Mihai

c) Prezentare de caz – SAOS. Conf. Dr. Daniela Boişteanu

d) Implicaţiile medico-legale în tulburările de vigilenţă şi somn. Dr. Beatrice Ioan, Dr. Diana Bulgaru Iliescu

6. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (17 februarie)

a) Studii experimentale şi clinice privind mecanismele patogenice şi efectul lor în aterogeneză. Dr. D. Munteanu

b) Sindromul de traversare toraco-brahială. Prof. Dr. M.D. Datcu, Dr. A. Petriş, Dr. I. Anton

c) Comportamentul alimentar. Dr. Cristina Lăcătuşu

d) Pilula întâlnirii. Aspecte medicale ale mişcării New Age. Conf. Dr. Ecaterina Hanganu-Turtureanu

e) Biotics - menţinerea echilibrului florei intestinale. Bioinginer Dana Apostol

7. SECŢIA CHIRURGIE (24 februarie)

a) Cancerul de veziculă biliară. Prof. Dr. E. Târcoveanu, Conf. Dr. D. Niculescu, Dr. Cr. Lupaşcu, Dr. G. Dimofte, Dr. N. Vlad, Dr. Raluca Anton, Dr. C. Lupaşcu, Dr. Felicia Crumpei, Dr. Niculina Florea

b) Procedee tehnice în tratamentul chirurgical al cancerului esofagian cu diverse localizări. Dr. M. Păduraru

c) Limfagiom chistic gigant – caz clinic. Dr. C. Dogaru

8. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (25 februarie)

a) Gripa aviară şi relaţiile cu gripa umană. *Riscuri pandemice*. Dr. Mioara Matei

b) HIV/SIDA – actualităţi la nivel mondial. Dr. Cristina Deac, Dr. Anca Trifan

c) Unele aspecte actuale privind febra hemoragică Ebola. Dr. Nicoleta Dascălu

9. SECŢIA BOLI INFECŢIOASE, MICROBIOLOGIE, PARAZITOLOGIE (26 februarie)

a) Meningita tuberculoasă la copil. Consideraţii pe 49 cazuri. Prof. Dr. Doina Mihalache, Dr. A. Vâţă, Dr. Olivia Dorneanu, Prof. Dr. Tatiana Turcu

b) Toxocaroza – studiu pe 7 cazuri. Dr. Daniela Leca, Dr. Egidia Miftode, Dr. Carmen Dorobăţ, Prof. Dr. V. Luca

10. SECŢIA PSIHIATRIE (februarie)

a) Cercetări şi teorii în schizofrenie. Prof. Dr. P. Boişteanu, Dr. Sînziana Veronica Loiso

b) Particularităţi şi factori bio-psiho-sociali implicaţi în apariţia tulburărilor depresive la persoanele peste 65 ani. Prof. Dr. P. Boişteanu, Dr. G.B. Mucenica

c) Principii terapeutice ale tulburărilor depresive. Prof. Dr. P. Boişteanu, Dr. M.B. Giorgian

d) Clinica şi diagnosticul schizofreniei. Prof. Dr. P. Boişteanu, Dr. F. Lunguleac

LUNA MARTIE

1. SECŢIA FARMACIE (3 martie)

a) Fitoterapia modernă şi tratamentul cu acizi graşi esenţiali. Conf. Dr. Monica Hânceanu

b) Xantine naturale, de sinteză şi de semisinteză utilizate în terapeutică (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Alina Moraru

2. SECŢIA BIOLOGIE CELULARĂ ŞI MOLECULARĂ (7 martie)

a) Workshop Iaşi-Chişinău

3. SECŢIA MORFOLOGIE (10 martie)

a) Date actuale clinico-fiziopatologice în BPOC (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Doina Murărescu

b) GIST multiple dezvoltate în cadrul unei neurofibromatoze von Recklinghausen nediagnosticate anterior. Dr. Cristina Terinte, Dr. D. Ferariu, Dr. Niculina Florea, Dr. N. Neacşu, Prof. Dr. E. Carasievici, Dr. L. Cozma, Dr. Doina Murărescu, Dr. Delia Ciobanu

4. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (17 martie)

a) Tratamentul actual în litiaza biliară. Dr. Clementina Cojocaru

b) Medicina paleativă şi calitatea vieţii vârstnicului. Prof. Dr. Rodica Ghiuru

c) Pilula întâlnirii.Premiile Ignobel în medicină. Dr. A. Petriş

d) Kreon. Tratamentul de elecţie al insuficienţei pancreatice exocrine. Bioinginer I. Ţăranu – reprezentant medical al Companiei Solvay Pharma

5. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (17 martie)

a) Clinica nervului facial. Dr. Carmen Nicoleta Filip, Prof. Dr. L. Pendefunda

b) Epilepsia şi migrena – interrelaţii. Conf. Dr. Rodica Maria Prodan, Dr. G. Nistor, Dr. O. Trifan

c) Parodontopatiile şi epilepsia. Dr. Oana Despina

6. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (martie)

a) Up-reglarea receptorilor angiotensinei II la nivelul inelelor de aortă toracică la şobolani. Dr. Luminiţa Gina Vâţă

b) Efectele radicalilor liberi ai azotului asupra modulării recepţiei dureroase (teză de doctorat). Dr. G. Manolidis

c) Rolul receptorilor ETA în hipertensiunea indusă experimental de angiotensina II la şobolani. Dr. Minela Mărănducă

7. SECŢIA PEDIATRIE (24 martie)

a) Boli lizozomale: semne evocatoare, diagnostic, tratament. Dr. Cristina Rusu

b) Reflux vezico-ureteral la sugar. Prezentare de caz. Clinica I Chirurgie Pediatrică secţia II

c) Masă tumorală abdominală - probleme de diagnostic. Clinica a IV-a Pediatrie

8. SECŢIA FARMACIE (25 martie)

a) Metode analitice pentru determinarea compoziţiei fizico-chimice a apei potabile (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Diana Elena Diaconu

b) Substanţele tensioactive - generalităţi, clasificare, obţinere, proprietăţi şi utilizări (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Simona Alexandrina Ardelean

9. SECŢIA BOLI INFECŢIOASE, MICROBIOLOGIE, PARAZITOLOGIE (25 martie)

a) Azitromicina – o alternativă terapeutică în bolile infecţioase. Dr. Carmen Manciuc, Dr. Egidia Miftode, Dr. Cătălina Luca

b) Bioterorismul. Prof. Dr. Doina Mihalache, Dr. Carmen Manciuc

c) Pneumonie asociată cu Acinetobacter sp. asociată ventilaţiei mecanice la un bolnav cu tetanos posttraumatic generalizat. Prezentare de caz. Dr. D. Teodor, Dr. Andra Teodor, Dr. O. Grigoraş, Dr. I. Pavel, Dr. Egidia Miftode, Dr. Daniela Leca, Dr. M. Hurmuzache, Dr. Carmen Dorobăţ, Prof. Dr. V. Luca

10. SECŢIA AUDIOLOGIE ŞI OTONEUROLOGIE (26 martie)

a) Simpozioane satelit: "Actualităţi în diagnosticul şi tratamentul hipoacuziei la copil" şi „Ronhopatia şi apneea de somn"

b) Biochimia lichidelor labirintice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. A. Curcă

11. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (28 martie)

a) Rubeola: 2004/2005, epidemie de nivel naţional. Dr. Mihaela Trifan, Dr. Mioara Matei

b) Factorii de risc majori pentru dezvoltarea intrauterină a copilului (alcool, cafea). Conf. Dr. Adriana Albu

c) Nutriţia şi sănătatea publică. Prof. Dr. Viorica Gavăt, Dr. F.D. Petrariu

12. SECŢIA RADIOLOGIE (30 martie)

a) Diagnosticul diferenţial radiologic al desenului pulmonar accentuat. Dr. A. Iordache, Dr. Cristina Moldovanu

b) Chist hidatic splenic: dificultăţi de diagnostic imagistic. Dr. Manuela Odae

13. SECŢIA FARMACOLOGIE, TERAPEUTICĂ ŞI TOXICOLOGIE CLINICĂ (30 martie)

a) Fenomenul Pollyana şi importanţa sa pentru Chimioterapia Antibacteriană. Prof. Dr. M.Nechifor

b) Antagoniştii receptorilor leucotrienici (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Magda Cuciureanu

14. SECŢIA CHIRURGIE (31 martie)

a) Insulinoamele pancreatice. Prof. Dr. E. Târcoveanu, Dr. R. Moldovanu, Dr. C. Lupaşcu, Prof. Dr. Şt. Georgescu, Prof. Dr. C. Lazăr, Dr. Niculina Florea, Dr. D. Ferariu

b) Tehnici originale de revascularizare miocardică folosind arterele mamare interne. Dr. L. Stoica, Dr. S. Chocron, Dr. D. Kaili, Dr. P.E. Falcoz, Dr. P. Etievent

c) Tehnica rezecţiei diverticulului duodenal intralumenal. Dr. Fl. Grecu

15. SECŢIA PEDIATRIE (31 martie)

a) Histiocitoza X tip Abt-Letterer-Siwe. Prezentare de 2 cazuri. Clinica a IV-a Pediatrie

b) Sindromul Turner cu malformaţie cardiacă. Clinica I Pediatrie

16. SECŢIA GASTROENTEROLOGIE (martie)

a) Hepatosplenomegalie de cauză rară. Caz clinic. Dr. Ana Maria Sîngeap

b) Boala hemoroidală. Caz clinic. Dr. Ingrid Grigoriu

17. SECŢIA PSIHIATRIE (martie)

a) Actualităţi privind etiopatogenia depresiilor. Prof. Dr. V. Chiriţă, Dr. A. Cantemir

b) Aspectele adaptării psihosociale în primii cinci ani de integrare socio-culturală, urmărite pe un lot de 250 cazuri. Prof. Dr. V. Chiriţă, Dr. A. Romanescu

c) Integrarea socio-culturală în condiţiile şcolarizării. Reacţii specifice vârstei şcolare. Prof. Dr. V. Chiriţă, Dr. A. Romanescu

d) Dinamica integrării în perspectiva socio-familială. Prof. Dr. V. Chiriţă, Dr. A. Romanescu

18. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (martie)

a) Up-reglarea receptorilor AT_2 ai angiotensinei II la nivelul inelelor de aortă toracică de la şobolan. Dr. Luminiţa Vaţă

b) Rolul receptorilor ET-A în hipertensiunea indusă experimental de angiotensina II la şobolani. Dr. Minela Mărănducă

19. SECŢIA GERIATRIE-GERONTOLOGIE (martie)

a) Studii clinice şi experimentale privind mecanismele patogenice şi efectul lor în aterogeneză (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. D. Munteanu

b) Consecinţele vasculare ale sindromului metabolic. Şef lucr. Dr. Irina Eşanu

c) Strategii de îngrijire paleativă geriatrică şi calitatea vieţii vârstnicului . Prof. Dr. Rodica Ghiuru

d) Studiu clinic privind evaluarea stresului oxidativ şi profilul metabolic la vârstnicii hipertensivi. Şef lucr. Dr. Irina Cotea

e) Studiu clinic asupra corelaţiei dintre stresul oxidativ şi ischemia miocardică. Şef lucr. Dr. Cristina Gavrilescu

LUNA APRILIE

1. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (aprilie)

a) Blocanţii receptorului AT1 scad hiperreactivitatea bronşică indusă de antigen. Dr. Irina Dumitriu

b) Contracţia muşchiului neted arterial indusă de K^+ crescut include un efect Ca^{2+} sensibilizant bazat pe translocarea RhoKinazei la nivel caveolar. Dr. Cristina Oprişa

c) Efectele agoniştilor receptorilor adrenergici asupra contracţiei ritmice induse de KCl în ureterul de cobai. Dr. Minela Mărănducă

2. SECŢIA PEDIATRIE (7 aprilie)

a) LES la copil – o permanent provocare. Clinica a IV-a Pediatrie

b) Sindrom Ehlers-Danlos. Clinica a IV-a Pediatrie

3. SECŢIA AUDIOLOGIE ŞI OTONEUROLOGIE (aprilie)

a) Curs: "Sforăitul şi apneea din timpul somnului" (8-9 aprilie)

b) Metode moderne de explorare a hipoacuziei (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. D.Ţurcanu (15 aprilie)

c) Laservibrometria posibilă metodă de explorare a hipoacuziei cu timpan închis (referat în cadrul tezei de doctorat) Dr. D. Ţurcanu (21 aprilie)

d) Simpozion internaţional de protezare şi implant cohlear (25 aprilie)

4. SECŢIA OFTALMOLOGIE (14 aprilie)

a) Tratamentul sindromului de ochi uscat. Conf. Dr. V. Rusu

b) Reintegrarea socială a pacientului cu „Low vision" în România. Dr. Camelia Bogdănici, Dr. Oana Gagos, Dr. Cristina Crâşmaru, Dr. Adriana Ionela Bratu

c) Sindrom de necroză retiniană acută. Caz clinic. Dr. D. Brănişteanu, Dr. Ingrid Antochi, Dr. M. Robu, Dr. R. Midvichi

d) Systane - o revoluţie în tratamentul sindromului de ochi uscat. Compania Alcon

5. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (14 aprilie)

a) Stressul psiho-social şi stroke-ul ischemic. Dr. Cristina Băluţ

b) Algoritm de diagnostic şi paraclinic în hemoragia subarahnoidiană. Dr. Carmen Nicoleta Filip, Prof. Dr. L. Pendefunda

c) Reactivitatea cerebrală pentru terapiile neurologice. Prof. Dr. L. Pendefunda. Dr. Carmen Nicoleta Filip

6. SECŢIA PEDIATRIE (21 aprilie)

a) Evoluţia particulară a unui caz de sindrom nefrotic. Clinica a IV-a Pediatrie

b) Limfom Hodgkin la o adolescentă cu sindrom de imunodeficienţă dobândită. Clinica a IV-a Pediatrie - secţia hemato-oncologie, Clinica de Boli Infecţioase

7. SECŢIA MEDICINA INTERNA ŞI CARDIOLOGIE (21 aprilie)

a) Relaţii somato-psihice cu reflectare în patologia cardiovasculară. Dr. Angela Dumitrescu

b) Terapia anticoagulantă - între beneficiu şi risc. Dr. Ionela Ştifii, Dr. I. Fermeşanu, Dr. C. Acasandrei

c) Particularităţi ale bolii May-Hegglin. Prezentare de caz. Dr. Mihaela Munteanu, Prof. Dr. O. Brumaru

d) Tableta întâlnirii. Cunoştinţele medicale ale lui William Shakespeare. Dr. Ionela Ştefii

e) IBUTIN- Modulator al motilităţii gastro-intestinale. Farm. D. Cozma reprezentant medical Compania Sicomed SA

8. SECŢIA FARMACIE (22 aprilie)

a) Băuturi alcoolice distilate, generalităţi, obţinere, compoziţie fizico-chimică (referat în cadrul tezei de doctorat). Farm. Mihaela Andreea Barticel

b) Nitriţii şi nitraţii, generalităţi, surse, distribuţie în mediu (referat în cadrul tezei de doctorat). Farm. Ecaterina Niţuc

c) Adjuvanţi farmaceutici şi alimentari, generalităţi, clasificare, obţinere, utilizări (referat în cadrul tezei de doctorat). Farm. Iulia Antoaneta Preda

9. SECŢIA MEDICINA PREVENTIVA (25 aprilie)

a) Analiza tezei de doctorat cu tema: "Contribuţii la cunoaşterea aspectelor epidemiologice clinice şi socio-economice a îmbolnăvirilor prin artroză, înregistrate în judeţul Brăila şi a eficienţei preventional-terapeutice a factorilor fizico-chimici din staţiunea balneară Lacul Sărat". Dr. Viorica Lefter

b) Anii potenţiali de viaţă pierduţi, indicator de evaluare a stării de sănătate a populaţiei. Conf. Dr. Georgeta Zanoschi

c) Hepatita cu virus SEN, o nouă problemă pentru sănătatea populaţională. Dr. A. Cristea

10. SECŢIA DERMATOLOGIE (25 aprilie)

a) Capital soleil-Vichy - Protecţie solară. Dr. B. Vasilescu

b) Etiologia şi patofiziologia eritemului polimorf (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Andreea Molodoi

11. SECŢIA BOLI INFECŢIOASE, MICROBIOLOGIE, PARAZITOLOGIE (26 aprilie)

a) Sindromul febril prelungit (SFP). Studiu pe 53 cazuri. Dr. Daniela Leca, Dr. Egidia Miftode, Dr. Cătălina Luca, Dr. Loredana Andrei, Prof. Dr. V. Luca

b) Corelaţii clinico-paraclinice în infecţia acută cu virusul hepatic B. Dr. A. Vâţă, Dr. M. Hurmuzache, Dr. Cristina Petrovici, Dr. D. Florea, Prof. Dr. V. Luca

12. SECŢIA PSIHIATRIE (aprilie)

a) Nevrozismul - concept cu implicaţii taxonomice şi clinice. Dr. C. Ştefănescu, Prof. Dr. V. Chiriţă

b) Teorie şi metodă în psihiatrie. Prof. Dr. V. Chiriţă

c) Boala Alzheimer - management clinico-terapeutic. Dr. Andreea Silvana Szalontay, Prof. Dr. V. Chiriţă

d) Etică şi psihiatrie. Prof. Dr. V. Chiriţă, Prof. Dr. Roxana Chiriţă, Dr. C. Ştefănescu

13. SECŢIA FARMACOLOGIE-ALGEZIOLOGIE (aprilie)

a) Date actuale privind fiziologia PNM umane. Dr. O. Bredeţean

b) Actualităţi în farmacologia antidepresivelor. Dr. R. Stanciu

c) Actualităţi în fiziologia durerii. Dr. B. Tamba

d) Contribuţii la studiul interacţiunilor medicamentoase în seviciul de terapie intensivă. Dr. V. Diaconescu

e) Implicaţii farmacodinamice ale hormonilor androgeni la nivelul aparatului cardiovascular. Dr. R. Iliescu

14. **SECŢIA NEUROLOGIE** (aprilie)

a) Metode noi de diagnostic în vertijul poziţional benign

15. **SECŢIA GERIATRIE-GERONTOLOGIE** (aprilie)

a) Evoluţia pacientului coronarian vârstnic în funcţie de factorii de risc cardiovasculari asociaţi. Dr. D. Munteanu

b) QT lung - risc de aritmii cardiace la pacienţii diabetici. Dr. Elena Strobescu

c) Aspecte moleculare ale senescenţei - corelaţii cu poliartrita reumatoidă şi patologia cardiovasculară. Dr. A. Abramovici, Dr. Elena Strobescu, Dr. Edith Abramovici, Dr. Cristina Strobescu, Prof. Dr. Rodica Ghiuru

d) Alternative terapeutice moderne în tratamentul varstnicului cu hepatopatie cronică. Dr. Crenguţa Paraschiv

LUNA MAI

1. SECŢIA ENDOCRINOLOGIE (5-6 mai)

a) Simpozionul francofon de Endocrinologie clinică. Al XI-lea modul de învăţământ francofon - Iaşi

2. SECŢIA PNEUMOLOGIE (6 mai)

a) Modelarea statistică (prin metoda captare-recaptare) a incidenţei tuberculozei. Dr. C. Cojocaru

b) Tulburări endocrine şi sindromul de apnee de somn. Dr. Monica Ion

c) Consideraţii generale asupra chistului hidatic pulmonar. Dr. C. Mitrofan, Prof. Dr. A. Aldea, Dr. Cristina Grigorescu, Dr. Iulia Jitaru, Dr. Cristina Moldoveanu, Dr. G. Iosep, Dr. S. Bolog

d) Astmul nocturn. Caz clinic. Dr. C. Grigoraş

e) Mediastinoscopia. Caz clinic. Dr. Fl. Onea

3. SECŢIA AUDIOLOGIE ŞI OTONEUROLOGIE (mai)

a) Curs: "Diagnosticul şi tratamentul surdităţii la copil"

b) Optimizarea metodelor de diagnostic şi tratament al mediastinitelor (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. V. Costache

c) Protezarea auditivă în presbiacuzie (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. E. Metaxa

d) Etiopatogenia bolii Menière (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. A. Curcă

4. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (19 mai)

a) Stroke-ul lacunar recurent la pacienţii cu tratament de prevenţie secundară a ischemici cerebrale. Dr. Diana Hodorog, Prof. Dr. Felicia Ştefanache

b) Miopatiile miotonice multisistemice - istoric nosologic al afecţiunilor. Prof. Dr. L. Pendefunda

c) Anevrism de venă Galen asociat cu anomalii congenitale. Dr. A. Iordache, Dr. C. Clement, Dr. Cecilia Mera, Dr. Elena Maxim

5. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (13 mai)

a) Analiza tezei de doctorat cu tema:"Contribuţii la cunoaşterea implicaţiilor medicale şi social-economice ale infecţiilor cauzate de streptococul betahemolitic grup A. Cercetări epidemiologice retrospective în judeţul Galaţi, în perioada 1990-2003". Dr. A. Chiriţă

b) Analiza tezei de doctorat cu tema:"Studiu epidemiologic şi clinic privind morbiditatea şi factorii care o condiţionează, la personalul asistet medical, arondat Spitalului Clinic Militar de Urgenţă Iaşi în perioada 1995-2003". Dr. C. Botez

c) Stresul psihologic socio-profesional. Dr. Corina Papagiuc

d) Aspecte actuale în medicina aero-spaţială. Dr. Roxana Bliuc

6. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (13 mai)

a) Rolul distinct relaxant şi hiperpolarizant al joncţiunilor GAP şi al apei oxigenate independente de oxidul nitric la nivelul arterelor de iepure. Dr. Lăcrămioara Şerban

7. SECŢIA FARMACOLOGIE - ALGEZIOLOGIE (12-13 mai)

a) „Zilele Medicamentului" - ediţia a XIV-a cu participare internaţională

b) „Al III-lea Simpozion Româno-israelian de algeziologie"

8. SECŢIA PEDIATRIE (12 mai)

a) Sindromul edematos - dincolo de evidenţe. Prezentare de caz. Clinica a IV-a Pediatrie

b) Arsură 40% la un sugar de 3 luni. Prezentare de caz. Clinica de Chirurgie şi Ortopedie Pediatrică

9. SECŢIA FARMACOLOGIE, TERAPEUTICĂ ŞI TOXICOLOGIE (20 mai)

a) Rolul manganului în organismul uman şi animal (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. B. Stoica

b) Progrese în neuropsihofarmacologie. Prof. Dr. M. Nechifor

10. SECŢIA MEDICINA INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (24 mai)

a) Corelaţia litiază biliară-sindrom metabolic şi diabet zaharat (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Clementina Cojocaru

b) Manifestări respiratorii în maladia von Recklinghausen. Dr. Sânziana Lovin

c) Tableta întâlnirii. Elemente de psihologie transpersonală în medicina internă. Conf. Dr. Ecaterina Hanganu-Turtureanu

d) Klabax - o mână de ajutor. Dr. Cati Leahu - reprezentant medical al Companiei Ranbaxy

11. SECŢIA BOLI INFECŢIOASE, MICROBIOLOGIE, PARAZITOLOGIE (27 mai)

a) Evaluare clinico-biologică a tratamentului în infecţia cronică cu VHB. Studiu pe 30 cazuri. Dr. D. Teodor, Dr. Andra Teodor, Dr. Egidia Miftode, Dr. Daniela Leca, Dr. Carmen Manciuc, Dr. M. Hurmuzache, Dr. Cătălina Luca, Prof. Dr. V. Luca

b) Fluorochinolonele la copii – reacţii adverse. Dr. Daniela Leca, Prof. Dr. V. Luca

12. SECŢIA DERMATOLOGIE (26-27 mai)

a) Conferinţa de Dermatologie „Zilele Gh. Năstase" Ediţia a XI-a

b) Cursul de Formare Medicală Continuă

13. SECŢIA PEDIATRIE (26 mai)

a) Consideraţii pe marginea unui caz de cardită reumatismală. Prof. Dr. A.G. Dimitriu

b) Contractura Dupuytren este un semn izolat? Clinica IV-a Pediatrie

14. SECŢIA FARMACIE (31 mai)

a) Apa, compoziţie fizico-chimică, poluanţi organici. Apa potabilă (referat în cadrul tezei de doctorat). Farm. Damiana Aurelia Glodea

b) Apa, generalităţi, compoziţie fizico-chimică. Poluanţi anorganici (referat în cadrul tezei de doctorat). Farm. Ancuţa Damiana Gomboş

15. SECŢIA OFTALMOLOGIE

a) A XLI-a Reuniune a oftalmologilor din Moldova (26-28 mai): „Controverse în diagnosticul şi tratamentul bolilor oculare"

16. SECŢIA PSIHIATRIE (mai)

a) Semnificaţii ale comportamentului suicidar în psihopatologie. Prof. Dr. V. Chiriţă, Dr. Lavinia Duică

b) Deficitul cognitiv – manifestări clinice şi evoluare paraclinică. Prof. Dr. P. Boişteanu, Dr. Sinziana Veronica Loiso

c) Modificări neuropsihologice şi biochimice ale creierului caracteristice persoanelor peste 65 ani. Prof. Dr. P. Boişteanu, Dr. M.B. Giorgian

d) Schizofrenia epidemiologie şi etiopatogenie. Prof. Dr. P.Boişteanu, Dr. Fl. Lunguleac

17. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (mai)

a) Conferinţa naţională a Societăţii Române de Ştiinţe Fiziologice

18. SECŢIA GERIATRIE-GERONTOLOGIE (mai)

a) Diagnosticul diferenţial al durerii toracice la pacientul vârstnic. Dr. D. Munteanu

b) Tahicardia paroxistică supraventriculară. Dr. Elena Strobescu

c) Modificări cardiovasculare anatomofiziologice în cursul îmbătrânirii. Dr. Crenguţa Paraschiv

d) Medicina paleativă geriatrică în România şi calitatea vieţii vârstnicului. Prof. Dr. Rodica Ghiuru

LUNA IUNIE

1. SECŢIA ENDOCRINOLOGIE (9-11 iunie)

a) Al XII-lea Simpozion naţional de Psihoneuroendrocrinologie – Eforie Nord

2. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (iunie)

a) Relaxarea adrenergică a căilor aeriene este mediată prin stimularea miozinofosfatazei şi a captării reticulare de calciu. Dr. Irina Dumitriu

b) Renacaza este o nouă monoaminoxidază solubilă care reglează funcţia cardiacă şi presiunea arterială. Dr. Elena Cojocaru

c) Posibilităţi de investigare prin imunofluorescenţă a mecanismelor implicate în semnalul de calciu citosolic de tip tonic. Dr. Ş. Dragomir

d) Efectele rapide non-genomice ale aldosteronului la nivel vascular uman. Dr. W. Bild

3. SECŢIA NEUROCHIRURGIE (10 iunie)

a) Actualităţi în tratamentul endovascular al malformaţiilor arterio-venoase cerebrale. Prof. Dr. J. Courteaux – Caen Franţa

b) Tratamentul complex al afecţiunilor vasculare. Prof. Dr. G. Georgescu

c) Valoarea angiocomputerografiei în malformaţiile vasculare cerebrale. Prof. Dr. C. Aldescu, Dr. V. Cervinciuc

4. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (14 iunie)

a) Neutropenia congenitală severă - sindromul Kostmann. Conf. Dr. Ingrid Miron, Dr. Doina Georgescu, Dr. Irina Maxim, Dr. Magda Ioniţă, Prof. Dr. I. Tănsanu, Prof. Dr. O. Brumaru

b) Experienţa Clinicii de Nefrologie privind evaluarea histologică a PBR a patologiei renale. Dr. Carmen Volovăţ, Prof. Dr. A. Covic, Dr. Laura Florea, Dr. P. Gusbeth, Dr. C. Stoicescu, Prof. Dr. Maria Covic

c) Chist hidatic renal. Prezentare de caz. Dr. Mihaela Munteanu, Prof. Dr. O. Brumaru

d) Pilula întâlnirii. Soteriologia frumuseţii. Prof. univ. M. Nistor

e) Combinaţiile antihipertensive Enap H, o soluţie în tratamentul hipertensiunii arteriale. Farm. A. Dudaş – reprezentant medical Firma KRKA

5. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (16-17 iunie)

a) Simpozion naţional „Factorii mezologici artificiali între risc şi sanogenitate"

6. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (23 iunie)

a) Evoluţia conceptului de boală Alzheimer. Dr. Andreea Silvana Szalontay

b) Miopatiile miotonice multisistemice – teste moderne de diagnostic genetic. Dr. Liliana Cucoş, Prof. Dr. L. Pendefunda

c) Iluminarea – funcţie a creierului uman. Prof. Dr. L. Pendefunda

7. SECŢIA BOLI INFECŢIOASE, MICROBIOLOGIE, PARAZITOLOGIE (24 iunie)

a) Meningita tuberculoasă la copil. Prof. Dr. Doina Mihalache, Dr. Cătălina Luca, Dr. A. Vâţă, Prof. Dr. Tatiana Turcu

b) Coinfecţia cu virusurile hepatice B şi D – particularităţi clinico-evolutive. Dr. A. Vâţă, Dr. M. Hurmuzache, Dr. Cătălina Luca, Dr. Elena Duca, Dr. D. Florea, Dr. Dana Dimitriu, Prof. Dr. V. Luca

8. SECŢIA CHIRURGIE (30 iunie)

a) Chist hidatic splenic. Prof. Dr. E. Târcoveanu, Dr. C. Lupaşcu, Prof. Dr. V. Strat, Dr. G. Dimofte, Prof. Dr. C. Pleşa, Prof. Dr. Şt. Georgescu, Dr. R. Moldovanu

b) Decorticarea pleuropulmonară (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Mihaela Scarlat

c) Pseudotumora cecală de cauză rară. Dr. Al. Grigorovici, Dr. Cr. Velicescu, Dr. L. Radu

d) Anevrism de aortă abdominală rupt la o pacientă cu sindrom Marfan - particularităţile tratamentului chirurgical. Dr. L. Stoica, Dr. Bitere, Dr. Ciucu, Dr. Cristina Dăscălescu

9. SECŢIA PSIHIATRIE (iunie)

a) Clasificarea depresiilor din perspectiva psihiatriei moderne. Prof. Dr. V. Chiriţă, Dr. A. Cantemir

b) Etiologie şi psihiatrie. Prof. Dr. V. Chiriţă, Dr. A. Romanescu

c) Direcţii de cercetare în boala Alzheimer. Prof. Dr. P. Boişteanu

d) Debutul psihotic la vârstnici. Prof. Dr. V. Chiriţă, Dr. C. Ştefănescu

10. SECŢIA FARMACOLOGIE - ALGEZIOLOGIE (iunie)

a) Chemoline, citokinine şi chemoatractanţi în relaţie cu PNM umane (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. O. Bredeţean

b) Date privind relaţia psihotrope – durere (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. R. Suciu

c) Evaluarea nocicepţiei la animalul de experienţă; posibilităţi şi limite (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. B. Tamba

d) Contribuţii la optimizarea kineto şi farmacoterapiei pe pacienţii cronobiologici în farmacoterapie. Dr. Gabriela Raveica

11. SECŢIA AUDIOLOGIE ŞI OTONEUROLOGIE (iunie)

a) Curs internaţional de chirurgie al bazei craniului

12. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (iunie)

a) Renalaza este o nouă monoaminoxidază solubilă care reglează funcţia cardiacă şi presiunea arterială. Dr. Elena Cojocaru

b) Relaxarea adrenergică a căilor aeriene este mediată prin stimularea minozinofosfatazei şi a captării reticulare de calciu. Dr. Irina Dumitriu

c) Sistemul renină-angiotensină – actualităţi (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Minela Mărănducă

13. SECŢIA GERIATRIE - GERONTOLOGIE (iunie)

a) Tradiţii geriatrice romaneşti. Prof. Dr. Rodica Ghiuru

b) Psihologia vârstei a III-a. Dr. Irina Cotea

c) Urgenţe gastroenterologice la vârstnici. Dr. Irina Eşanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

IN MEMORIAM

PROF. UNIV. DR. FARM. GHEORGHE DĂNILĂ
(2 decembrie 1942 - 15 martie 2006)

La 15 martie 2006, într-o zi de primăvară nu tocmai prietenoasă, cu vânt tăios şi fulgi de nea fugari, a plecat dintre noi cel ce a fost Profesor Doctor Farmacist Gheorghe Dănilă, distins dascăl şi neobosit cercetător, reprezentant de seamă al învăţământului farmaceutic ieşean.

Gh. Dănilă s-a născut pe 4 decembrie 1942, la Aninoasa, judeţul Dâmboviţa. După parcurgerea etapelor şcolare, a urmat studiile liceale la Liceul "Sfânta Maria" din Dorohoi, pe care le-a absolvit în 1960. În perioada 1960-1965, a urmat cursurile Facultăţii de Farmacie a Universităţii de Medicină şi Farmacie din Bucureşti. Cadre didactice de prestigiu au contribuit la formarea viitorului specialist.

A debutat în profesia de farmacist la o unitate din Dorohoi, subordonată Oficiului Farmaceutic Suceava, unde, între anii 1965-1969, a fost farmacist diriginte. Deşi tânăr, fără experienţă în profesie, a contribuit la bunul mers al activităţii farmaciei de spital, cu profil pediatric, dovedind seriozitate, meticulozitate şi un dezvoltat simţ al responsabilităţii.

După susţinerea, în 1968, a examenului de farmacist pentru mediul urban, farmacistul Gh. Dănilă a simţit, la Facultatea de Farmacie din Iaşi, tentaţia muncii de cercetare, astfel că, în urma concursului de admitere la doctorat, obţine un loc de doctorand cu frecvenţă în specialitatea chimie farmaceutică (1969-1972). Astfel face primii paşi pe drumul dificil, dar plin de satisfacţii, al sintezei de substanţe medicamentoase, sub conducerea renumitului Profesor Dr. Doc. Iosif Selmiciu.

După terminarea stagiului de doctorat, farmacistul Gh. Dănilă îşi începe cariera universitară. Ocupă, prin concurs, postul de asistent stagiar la Disciplina de Toxicologie a Facultăţii de Farmacie din Iaşi (1972-1978) şi, ulterior, postul de asistent titular la aceeaşi disciplină (1974-1978). Simultan cu activitatea didactică, desfăşoară o muncă de cercetare asiduă, ceea ce-i va permite să-şi susţină teza de doctorat la Institutul de Medicină şi Farmacie din Bucureşti, în 1976.

În 1978, ocupă, prin concurs, postul de şef de lucrări la Disciplina de Chimie farmaceutică a Facultăţii de Farmacie din Iaşi, din 1986 funcţionând ca şef de disciplină. În anul 1990 devine conferenţiar universitar, iar din 1992 funcţionează ca profesor titular la aceeaşi disciplină.

În plan didactic, Profesorul Gheorghe Dănilă a împărtăşit an după an, multor generaţii de studenţi, din cunoştinţele necesare nobilei profesii de farmacist. Dascăl devotat ALMEI MATER, profesorul Gh. Dănilă s-a documentat continuu pentru a le prezenta studenţilor cele mai moderne medicamente, urmărind dinamica extraordinară din domeniul medico-farmaceutic, pe plan mondial. Ca didact, a venit în sprijinul celor interesaţi, punându-le la dispoziţie manuale elaborate în colaborare cu membri ai colectivului disciplinei pe care o conducea.

I-a antrenat pe studenţi în activitatea de cercetare, oferindu-le posibilitatea ca, în urma muncii depuse, să aibă satisfacţia unor premii importante la concursuri profesionale sau la sesiuni ştiinţifice.

De asemenea, a susţinut cursuri de perfecţionare pentru farmacişti şi a oferit asistenţă reţelei farmaceutice din Moldova.

Personalitate complexă, Profesorul Gh. Dănilă s-a dovedit un cercetător neobosit care a descifrat, cu perseverenţă şi tenacitate, tainele multor secvenţe de reacţie, având ca finalitate obţinerea de substanţe cu diverse structuri chimice şi variate însuşiri farmacologice. Pasiunea pentru cercetare, dublată de grija permanentă pentru autoperfecţionare, parcă spulberau dificultăţile inerente şi-l stimulau în activitatea sa, făcând ca reuşitele să se multiplice.

În cercetare, Profesorul Gh. Dănilă a sesizat întotdeauna noul, abordând teme prioritare în domeniul chimiei farmaceutice:

- sinteza de noi compuşi farmacologic activi (tiazolodine, furani, benzimidazoli, derivaţi de flavone, derivaţi de acid epsilon-aminohexanoic etc.), caracterizarea fizico-chimică, stabilirea de relaţii între structura chimică şi însuşirile farmacologice;
- ameliorarea unor parametri fizico-chimici şi farmacologici, prin modificări chimice adecvate, pe moleculele unor principii active;
- valorificarea unor materii prime indigene, în scopul realizării de medicamente;
- elaborarea unor tehnologii originale de obţinere a unor noi substanţe cu efect cardiovascular, bronhopulmonar, hipolipidemiant.

Profesorul Gh. Dănilă a fost fascinat de domeniul metil-xantinelor, căruia i s-a dedicat cu dăruire peste două decenii, constituind preocuparea sa majoră de cercetare sub o multitudine de aspecte.

Era mereu la masa de lucru, aşternând pe hârtie, cu scrisul său frumos, rânduri, rânduri, ce aveau să se contopească dând naştere a numeroase cărţi de specialitate, precum şi unui număr impresionant de brevete de invenţii (peste 70) şi lucrări ştiinţifice, publicate sau comunicate la diverse manifestări ştiinţifice (peste 100).

Se cuvine a cita aici titluri de cărţi, nume de referinţă în domeniul medicamentului, al căror autor sau coautor este profesorul Gheorghe Dănilă:

- *Ghid de date toxicologice*. Editura Medicală Bucureşti, 1984;
- *Metabolismul lipidelor biologic active. Interacţiuni farmacologice*. Editura I.P.A.C., Bucureşti, 1984;
- *Medicaţia musculaturii netede*. Editura Ministerului Industriei Chimice, Bucureşti, 1985;
- *Medicamente moderne de sinteză*. Editura All, Bucureşti, 1994;
- *Chimie farmaceutică*. vol. I. Editura All, Bucureşti, 1996;
- *Vademecum medicamentorum*. Editura "Gh. Asachi", Iaşi, 2001.

O latură importantă a activităţii profesorului Gheorghe Dănilă a constituit-o munca susţinută depusă în cadrul Laboratorului de Microproducţie al Facultăţii de Farmacie din Iaşi. Merită a evidenţia faptul că, în perioada 1978-1987, a contribuit cu prioritate la bunul mers al acestui laborator, participând în calitate de coordonator la înfiinţarea şi organizarea activităţii acestuia, dotarea cu aparatură, aprovizionarea cu materii prime, precum şi la diversificarea gamei de produse farmaceutice realizate. În plus, a sintetizat personal principii active pentru produsele CICATROL, IMFIBRAT şi IMFILIN.

De remarcat şi implicarea profesorului Gheorghe Dănilă în diverse alte activităţi ale domeniului medico-farmaceutic, în calitate de :

- membru al Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi, din 1965, şi preşedinte al Secţiei de Farmacie, din 1990 ;
- membru fondator şi preşedinte al Societăţii de Ştiinţe Farmaceutice din România, filiala Iaşi, din 1993 ;
- membru al Asociaţiei Oamenilor de Ştiinţă din România, filiala Iaşi ;
- membru al Societăţii Române de Istoria Farmaciei ;
- membru în Internationale Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie (Societatea Internaţională de Istoria Farmaciei) ;
- membru în Sociedad de Amigos de la Historia y de la Ciencia Farmacéutica Catalana, Barcelona (Societatea Amicilor Istoriei şi Ştiinţei Farmaceutice Catalane) ;
- membru în comitetul editorial al Revistei Medico-Chirurgicale a Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi ;
- membru în comitetul de organizare a unor manifestări ştiinţifice naţionale.

Alte dovezi ale recunoaşterii valorii profesionale de excepţie a profesorului Gheorghe Dănilă constau în acordarea următoarelor distincţii :

- Diplomă de inventator la Concursul „Inventica", 1989 ;
- Premiul I la Salonul de Invenţii, Sibiu, 1987 ;
- Diploma "Inventator de Elită" pentru 37 de invenţii brevetate, acordată în 1991 de către Societatea Inventatorilor din România, Comisia de Inventică a Academiei Române ;
- Diploma de onoare şi Premiul I pentru formula originală a medicamentelor CICATROL, ETOFILIN CLOFIBRAT, IMFILIN, IMFIBRAT, acordată la manifestarea "Creativitatea şi eficienţa în domeniul educaţional", 1989 ;
- Medalia de aur "Profesor Doctor Docent Marţian Cotrău, pentru contribuţii la dezvoltarea ştiinţelor farmaceutice", Iaşi, 2006.

Ca o recunoaştere a valorii sale incontestabile, Profesorul Gh. Dănilă a fost ales membru corespondent al Academiei de Ştiinţe Medicale din România (1995).

Aprecierea calităţilor sale profesionale s-a reflectat şi în alegerea ca secretar ştiinţific al Facultăţii de Farmacie Iaşi (1990-1992), membru al Senatului U.M.F. "Gr. T. Popa" Iaşi (1990-2000) şi cancelar general al U.M.F. "Gr. T. Popa" Iaşi (2000).

Profesorul Gh. Dănilă a fost preocupat de formarea de caractere, descoperind, modelând şi promovând tineri, cărora le-a insuflat pasiune pentru cercetare şi le-a călăuzit paşii în activitatea ştiinţifică, în calitate de conducător de doctorat, din anul 1991.

Spirit iute şi temperament vulcanic, cu o vădită personalitate şi un optimism incurabil, profesorul Gheorghe Dănilă era tenace, perseverent, temerar şi ambiţios, exigent cu sine însăşi şi cu cei din jur.

Dar, în plin elan creator, destinul nemilos l-a lovit, silindu-l să trăiască o suferinţă greu de imaginat. Chiar şi în aceste condiţii, a continuat un timp să ţină prelegeri studenţilor farmacişti. I se părea firesc, neconsiderând că face un sacrificiu.

Fire puternică, capabil să facă faţă oricând obstacolelor inerente din calea vieţii, a suportat totul cu discreţie şi demnitate, cu gândul că, pentru a-ţi fi bine, trebuie mai întâi să treci prin rău. N-a fost să fie aşa, prea scurtă i-a fost viaţa, lungă şi grea suferinţa. Ne-a părăsit mult prea devreme, lăsând un gol care cu greu se va acoperi.

Noi, colectivul Disciplinei de Chimie farmaceutică, rămânem mereu cu credinţa că de-acolo, de sus, şefu', cum îi plăcea să ne audă spunându-i, ne va urmări şi ne va călăuzi paşii, astfel încât să-i putem împlini aspiraţiile.

Fie ca Bunul şi Atotputernicul Dumnezeu să-l odihnească în pace !

Prof. dr. Georgeta Rusu

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Manuscrisele vor fi trimise atât imprimate (vezi în continuare) cât şi ca attachement Word pe adresa : ***rev_med_chir@yahoo.com***
Comunicarea autorilor cu redactorii se va efectua, de preferat, prin poştă electronică. Toate manuscrisele vor fi supuse evaluării - ***peer-review.*** **Autorii vor răspunde în termen de două săptămâni la obiecţiile specialiştilor evaluatori. Absenţa răspunsului sau un răspuns nesatisfăcător atrage, de la sine, respingerea de la publicare a manuscrisului. Rapiditatea publicării articolelor depinde de calitatea ştiinţifică a acestora.**

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (o pagină).

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel : INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, BIBLIOGRAFIE.

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu litere de rând, bold şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. El trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Autorii sunt rugaţi să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are … (urmează textul scris în continuare, fără aliniate).

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	În rezumat NU vor fi incluse : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate în INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;
- fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului ;

TABELUL III

Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Rugăm autorii să respecte cu rigoare instrucţiunile de mai jos. Cu regret, constatăm că, într-un număr semnificativ de articole, bibliografia nu este menţionată conform regulilor elaborate de International Committee of Medical Journal Editors. Respectarea acestor reguli este obligatorie deoarece articolele publicate în Revista Medico-Chirurgicală sunt introduse, împreună cu referinţele bibliografice în sistemele de indexare internaţională. Pe de altă parte, redactorii revistei nu pot corecta referinţe scrise greşit, pentru care este necesar accesul la sursele primare (reviste, cărţi).

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text (deci, nu în ordine alfabetică)*. Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform celei utilizate în INDEX MEDICUS.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste :

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM. *Ion channels and disease*. San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Articolele vor fi trimise şi în format electronic pe dischetă sau CD-Rom, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.

Autorii sunt rugaţi să menţioneze adresa de contact (e-mail şi telefon).

Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi